Beiträge

zur Kenntnis des

1-p-Tolyl-Azobenzolthiopyrins, 1-p-Tolyl-Azobenzolantipyrins und der 1-p-Carbonsäuren des Thiopyrins und Antipyrins.

Inaugural-Dissertation

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Victor Friedrichs,
approb. Nahrungsmittelchemiker aus **Berlin.**

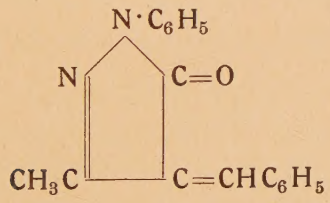
Rostock.
Rats- und Universitäts-Buchdruckerei Adlers Erben, G. m. b. H.
1912.

Referent: Herr Professor Dr. A. Michaelis.

Bei dem Studium der Einwirkung von Phenylhydrazin auf Acetessigester gelangte L. Knorr[1]) im Jahre 1883 zu einem Körper, den er als 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon bezeichnete.

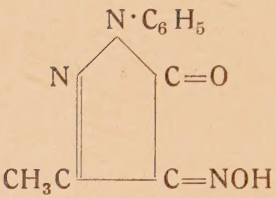
Dieses Pyrazolon war nun der Ausgangskörper zur Darstellung zahlreicher Verbindungen dieser Reihe. Es lieferte durch Reduktion Phenylmethylpyrazol und ergab durch Anlagerung von Jodmethyl das Antipyrin.

Dieses Phenylmethylpyrazolon ist ferner dadurch ausgezeichnet, daß die beiden Wasserstoffatome in 4-Stellung sehr leicht ersetzbar sind. Durch Einwirkung von Benzaldehyd entsteht das Benzylidenpyrazolon

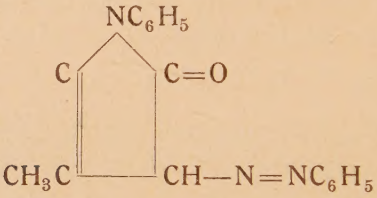


Durch Einwirkung von salpetriger Säure die Isonitrosoverbindung

[1]) Ann. 238, 138.

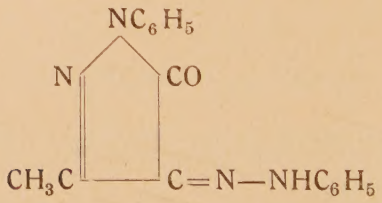


während mit Diazobenzolchlorid Azokörper gebildet werden von der Zusammensetzung



Letztere Verbindung erhielt zuerst L. Knorr[2]) und bezeichnete dieselbe dieser Bildungsweise entsprechend als 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon-4-azobenzol.

Später wurden diese Azopyrazolone als Hydrazone aufgefaßt, indem man z. B. dem soeben genannten Pyrazolone folgende Konstitution zuschrieb:



[2]) Ann. 238, 197.

In neuester Zeit jedoch ist diese Auffassung widerlegt. Die Literatur über diese Frage ist kürzlich von A. Eibner zusammengefaßt. Hauptsächlich durch die Arbeiten von A. Michaelis und R. Leonhardt[3]), K. Auwers und Boennecke[3a]) ist jetzt jeder Zweifel über die Natur dieser Verbindungen als Azokörper geschwunden. Auwers und Boennecke führten den Beweis für die Azonatur in der Weise, daß sie den Knorrschen Azokörper benzoylierten und die erhaltene Benzoylverbindung wieder abbauten. Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf das 1-Phenyl-3-methyl-4-azobenzolpyrazolon führten Michaelis und Leonhardt dieses in das 1-Phenyl-3-methyl-4-azobenzol-5-chlorpyrazol über.

Die in der organischen Chemie vielfach zu beobachtende Tendenz in der Wirkung des Phosphoroxychlorids, OH-Gruppen durch Chlor zu ersetzen, bestimmt bei der Einwirkung dieses Körpers auf Pyrazolone das Verhalten der letzteren: die Reaktion erfolgt nach der Phenolformel, und das Produkt stellt ein gechlortes Pyrazol dar.

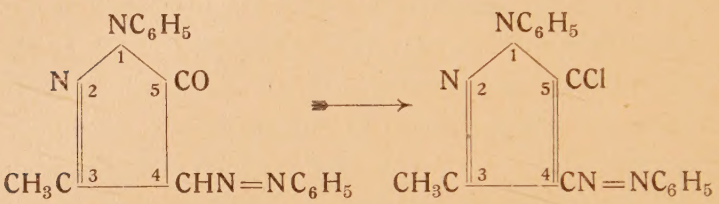
Bei der Reaktion treten das Sauerstoffatom und ein Wasserstoffatom aus, während an das Kohlenstoffatom 5, an dem vorher Sauerstoff gebunden war, jetzt 1 Atom Chlor tritt. Die Kohlenstoffatome 4 und 5, die

---

[3]) Ber. 36, 3598.

[3a]) Ann. 378, 218.

vorher durch eine einfache Bindung zusammengetreten waren, werden dadurch doppelt gebunden.



Durch die Bildung dieses Chlorpyrazoles ist der sichere endgültige Beweis gebracht, daß in der Muttersubstanz eine wahre Azoverbindung und kein Hydrazon vorliegt, denn bei Annahme eines Hydrazones müßte eine Wanderung eines Wasserstoffatomes von der Seitenkette in den Pyrazolring stattfinden.

Ferner besitzen die Azopyrazolone und Azopyrazole die den wahren Azoverbindungen zukommende Eigenschaft, an der Stelle der doppelten Bindung durch saure Reduktionsmittel wie Zinn und Salzsäure gespalten zu werden. Dieses beobachtete schon K n o r r[4]) und v o n R o t h e n b u r g[5]) stellte dieses ebenfalls fest.

Die Kondensationsprodukte der Pyrazolone mit Diazoverbindungen sind meistens rot oder rotgelb gefärbt. E. K. W a h l e[6]) hat in einer Zusammenstellung der Phenylazopyrazolone und der Azopyrazole eine Übersicht über die wichtigsten, bisher bekannt gewordenen Verbindungen dieser Art gegeben, die erweitert

---

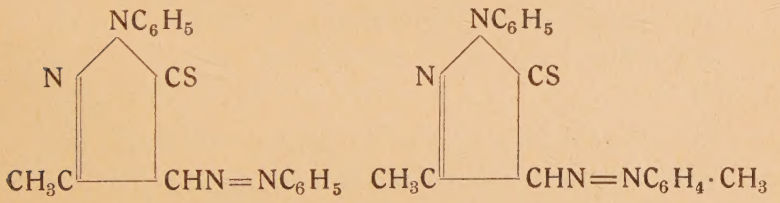
[4]) Ann. 238, 183.
[5]) J. pr. (2) 52, 33.
[6]) Inaug.-Diss. Rostock 1905.

wurde durch die Arbeiten von B. Haase[7]) und H. Gerber[8]).

In den 4-Azo-5-chlorpyrazolen ist nun nach den Feststellungen von Michaelis[9]), Leonhard und Wahle das Chloratom bei weitem nicht so fest gebunden wie in den einfachen 5-Chlorpyrazolen.

Durch alkalische Reduktionsmittel werden sie zu Azopyrazolen, durch saure Reduktionsmittel dagegen zu 5-Chlor-4-aminopyrazolen reduziert. Durch Jodkalium werden sie in die 4-Azo-5-jodpyrazole und durch Kaliumsulfhydrat in Azothiopyrazolone übergeführt.

Michaelis[10]), Leonhard und Wahle hatten bereits durch Einwirkung von Schwefelkalium sehr leicht Azothiopyrazolone von folgender Zusammensetzung erhalten:



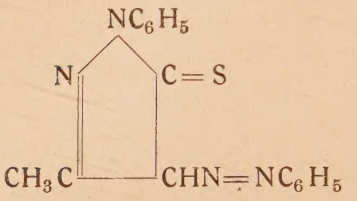
Diese Azothiopyrazolone bilden dunkelrote Kristalle und sind sehr reaktionsfähige Körper, für die sich 2 Konstitutionsformeln aufstellen lassen. Einerseits kann man dieselben als ein Derivat des Thiopyrazolons (I)

---

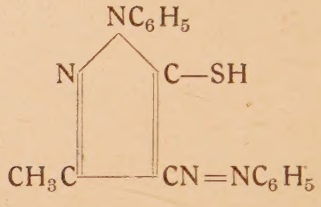
[7]) Inaug.-Diss. Rostock 1906.
[8]) Inaug.-Diss. Rostock 1907.
[9]) Ann. 338, 189.
[10]) Ann. 338, 189.

betrachten und andererseits als ein 5-Thiophenol-pyrazol (II).

I



II



Sie verhalten sich jedoch immer nach letzterer Formel wie wahre Merkaptane, denn es lassen sich davon Ester, Sulfide, Disulfide, Sulfone und Quecksilbersalze darstellen. Wie schon Leonhard[11]) festgestellt hat, lassen sich die Azopyrazolone wegen ihrer geringen Basizität am 2. Stickstoffatom durch Erhitzen mit Jodmethyl nicht mehr methylieren. Nun hat neuerdings das Dimethylsulfat als vorzügliches Methylierungsmittel nach dem Vorgang von Ullmann häufig Anwendung gefunden, und Michaelis[12]) und Schlecht behandelten damit das 1-Phenyl-3-methyl-4-azobenzol-5-chlorpyrazol. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser zersetzt und mit Jodkaliumlösung das Jodmethylat dieser Verbindung ausgefällt.

Die Zugehörigkeit des Schwefels zur Sauerstoffgruppe ließ vermuten, daß die beiden in 2- und 5-Stellung befindlichen Halogenatome der Azopyrazolone auch durch Schwefel mittels Kaliumsulfhydrat ersetzt werden

[11]) Inaug.-Diss. Rostock 1904.
[12]) Ber. 39, 1906.

könnten, und man so zu den Azothiopyrinen gelangen könnte; auf diesem Wege stellten in der Tat auch Michaelis und Schlecht aus dem Jodmethylate des 1-Phenyl-3-methyl-4-azobenzol-5-chlorpyrazols das erste Azobenzol-Thiopyrin dar.

Auf Veranlassung des Herrn Professor Michaelis habe ich ebenfalls eine Untersuchung in dieser Richtung ausgeführt. Schon A. Michaelis[13]) und Bindewald ließen Kaliumsulfhydrat in alkoholischer Lösung auf das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols einwirken und führten so an Stelle des Sauerstoffatomes ein Schwefelatom ein. Sie nannten den so erhaltenen Körper Thipoyrin. Auf ähnliche Weise erhielten Michaelis und Stein[14]) ein Selenopyrin, das statt des Sauerstoffs ein Atom Selen enthält.

Ferner gingen A. Michaelis und Kaute von dem von Sudendorf erhaltenen 1-p-Tolyl-3methyl-5-chlorpyrazol bez. dessen Chlormethylat aus und ließen darauf in alkoholischer Lösung Kaliumsulfhydrat einwirken, wobei sie zu einem 1-p-Tolyl-Thiopyrin gelangten.

Alle diese Thiopyrine sind gut kristallisierte Körper und reagieren trotz ihrer Indifferenz gegen Lakmuspapier wie schwache Basen, indem sie mit einem Molekül Säure Salze bilden.

Durch Oxydation werden sie in ein Trioxyd übergeführt und addieren ferner bei Abwesenheit von Wasser

---

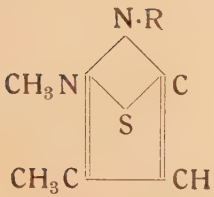
[13]) Ann. 320, 2.
[14]) Ann. 320, 2.

leicht Halogen. Mit Halogenalkyl vereinigen sie sich zu Halogenalkylaten, die sich beim Erhitzen im Vakuum oder auch schon bei gewöhnlichem Drucke in ihre isomeren Verbindungen, die sogenannten Pseudothiopyrine, umlagern, die dann durch ein Oxydationsmittel in ein Sulfon übergeführt werden können.

Hierin unterscheiden sie sich wesentlich von den Halogenalkylaten des Antipyrins. Denn es wird z. B. beim Erhitzen des Jodalkylates des Antipyrins das Antipyrin wieder zurückgebildet, indem sich das Jodalkyl in derselben Weise wieder abspaltet, wie es sich angelagert hat.

Die Bildungsweisen der verschiedenen Thiopyrine aus den Halogenalkylaten der betreffenden Chlorpyrazole lassen sich nur schwer nach der Knorrschen Antipyrinformel erklären. Für das Thiopyrin ist nach Ansicht von A. Michaelis die Phenolbetainformel die wahrscheinlichere, da eine so leichte Verschiebbarkeit des Schwefelatoms vom Stickstoff und Kohlenstoff ganz an Kohlenstoff, wie hier die Thiopyrazolonformel voraussetzen würde, sehr unwahrscheinlich ist. Aus der Bildung des Antipyrins und Thiopyrins folgt, daß die Chloratome (bez. Chlor- und Jodatome) des Antipyrinchlorids direkt durch Sauerstoff, Schwefel ersetzt werden, so daß also auch diese Radikale wie die Chloratome direkt mit Stickstoff und Kohlenstoff verbunden sein müssen.

Dadurch ist für die Thiopyrine folgende Formel gegeben:



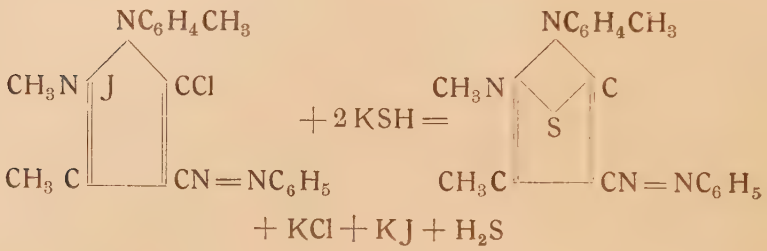
Die mir gestellte Aufgabe, welche der nachfolgenden Abhandlung zugrunde liegt, war die: ein Thiopyrin darzustellen, das an Stelle des Phenylrestes einen Tolylrest und in der 4-Stellung die Azophenylgruppe enthielt, also 1-p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-azobenzol-2,5-thiopyrazol, welches ich der Kürze halber Tolyl-Azobenzolthiopyrin nennen werde, sowie seine Eigenschaften, sein Verhalten und seine Derivate zu untersuchen.

Als Ausgangsmaterial diente mir das von Knorr beschriebene Para-Tolylmethylpyrazolon, welches ich nach den Angaben von Wahle mittels Diazobenzolchlorid in das 1-p-Tolyl-3-methylpyrazolon-4-azobenzol und dieses dann weiter durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid in das 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-4-azobenzol überführte.

Nach dem Verfahren von Ullmann wurde dieses Chlorpyrazol durch Erhitzen mit Dimethylsulfat und Zusatz von Jodkalium zur konzentrierten und etwas mit Natriumkarbonat abgestumpften wässrigen Lösung in das Jodmethylat des 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-4-azobenzol übergeführt, welches wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser sofort ausfiel.

Auf das so erhaltene Jodmethylat ließ ich in alkoholischer Lösung Kaliumsulfhydrat einwirken. Letztere

Reaktion ging unter starker Wärmeentwicklung vor sich, indem Chlor- und Jodkalium abgeschieden wurden, und eine reichliche Menge Schwefelwasserstoff sich dabei entwickelte. Der Vorgang verläuft in folgender Weise:



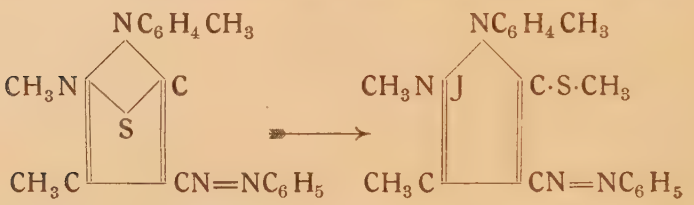
Das entstandene Tolylazobenzolthiopyrin kristallisiert selbst gut und vereinigt sich mit einem Molekül Säure zu Salzen, die jedoch schlecht kristallisieren. Die angesäuerte wässrige Lösung gibt mit schwefliger Säure einen allen Thiopyrinen charakteristischen gelben Niederschlag, mit Eisenchlorid eine gelbgrüne Färbung. Ferrocyankalium und Ferricyankalium rufen in salzsaurer Lösung unbeständige Niederschläge hervor. Durch Platinchlorid-, Goldchlorid- und Quecksilberchloridlösung wird die salzsaure Lösung sofort gefällt. Durch Oxydation des Schwefels mittels Chlor erhielt ich einen Körper, der drei Sauerstoffatome am Schwefelatom enthielt und von B i n d e w a l d als Thiopyrintrioxyd bezeichnet wird. Diese Verbindungen lagern kein Jodmethyl mehr an, bilden auch keine Salze und zersetzen sich bei hoher Temperatur allmählich. In wasserfreier Lösung, so in Chloroform addiert Tolyl-Azobenzol-

thiopyrin leicht Halogene, jedoch haben die entstandenen Halogenadditionsprodukte sehr verschiedene Eigenschaften; während das Chlorid absolut nicht fest wurde, konnte ein Brom- und ein Jodderivat in schöner kristallisierter Form erhalten werden. Überhaupt ist das Tolyl-Azobenzolthiopyrin ein sehr reaktionsfähiger Körper; so werden Benzylchlorid und Benzoylchlorid leicht angelagert, und es lassen sich aus den so entstandenen Additionsprodukten ohne Schwierigkeit die entsprechenden Jodbenzylate sowie Jodbenzoylate herstellen. Als besonderer Teil der Arbeit wurde die Einwirkung von Salpetersäure resp. Nitriersäure auf das p-Tolyl-Azobenzothiopyrin studiert. Bei Einwirkung von verdünnter Salpetersäure bildete sich ein Mononitrokörper, während sich bei Einwirkung von Nitriersäure, einem Gemische von konzentrierter Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure, ein Dinitrokörper bildete. Die entstandenen Körper zeigten die unangenehmen Eigenschaften, daß sie nicht im kristallisierten Zustande erhalten werden konnten. Analog den Arbeiten von Michaelis und Sudendorf[15]) untersuchte ich ferner das p-Tolyl-Azobenolthiopyrin auf sein Verhalten gegen Oxydationsmittel. Dabei erhielt ich unter denselben Bedingungen durch Oxydation mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung eine Monokarbonsäure, ferner war der in 2,5-Stellung befindliche Schwefel zu einem Trioxyd oxydiert worden, so daß der neu entstandene Körper als ein 1-p-Carboxylphenyl-2,3-dimethyl-4-azo-

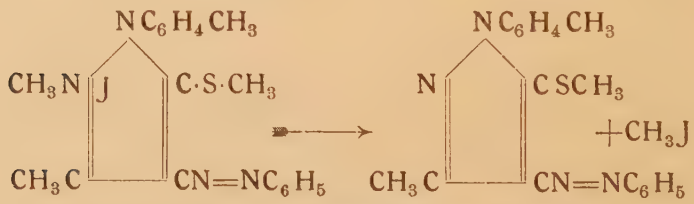
[15]) Inaug.-Diss. Rostock 1901.

benzol-2,5-thiopyrintrioxyd anzusehen ist. Mit Halogenalkyl vereinigt sich Tolyl-Azobenothiopyrin leicht — teilweise schon beim Zusammenbringen bei gewöhnlicher Temperatur — zu gut kristallisierten Halogenalkylaten.

Wie von A. Michaelis und Bindewald nachgewiesen, geht hier eine Lösung der Bindung vor sich, und zwar löst sich die Bindung des Schwefelatoms zum Stickstoff in 2-Stellung und tritt an das Schwefelatom der Alkylrest, an das Stickstoffatom das Halogen.



Bei der trocknen Destillation, am besten im Vakuum, spalten die Alkylderivate wieder das Halogenalkyl ab und ergeben dann aber nicht das ursprüngliche Thiopyrin, sondern ein Isomeres, das Thiomethylpyrazol oder Pseudothiopyrin.



Trotz aller Vorsicht gelang es mir bei dieser Verbindung jedoch nicht, durch Abspaltung des Halogenalkyls zu einer Pseudoverbindung zu gelangen, was wohl wegen der Gefahr einer Zersetzung der Azogruppe nicht möglich war; ich erhielt bei meinen zahlreichen

Versuchen stets nicht kristallisierende Harze. Dieselben Beobachtungen und Erfahrungen machten auch schon Kobert[16]) beim HJ-Salz des Phenylhydrazinopyrins, Graff[17]) bei Nitroderivaten des Thiopyrins und Willert[18]) bei Nitroverbindungen der Diphenylthiopyrine. Um das dem p-Tolyl-Azobenzolthiopyrin entsprechende p-Tolyl-Azobenzolantipyrin zu erhalten, ging ich von dem Jodmethylat des 1-p-Tolyl-3-methyl-4-azobenzol-5-chlorpyrazol aus, indem ich auf dieses feuchtes Silberoxyd einwirken ließ.

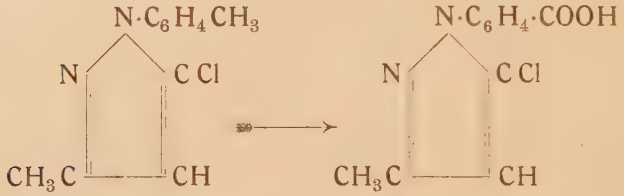
Bei dieser Reaktion werden die beiden in 2- und 5-Stellung befindlichen Halogenatome durch ein zweiwertiges Sauerstoffatom ersetzt.

Außer dem Tolyl-Azobenzolthiopyrin untersuchte ich sodann das 1-p-Carboxylphenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol oder die 1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol-Bz-p-carbonsäure. Von den Pyrazolcarbonsäuren ist bereits eine große Anzahl mit den Carboxylgruppen in den verschiedensten Stellungen, sowie mit 1-, 2- und 3-COOH-Gruppen bekannt.

Was zunächst die Darstellung der Bz-carbonsäuren[19]) anbetrifft, so sind die Wege, zu diesen Säuren zu gelangen, äußerst mannigfaltig; teilweise werden dazu synthetische Methoden, wie z. B. Kondensation von Hydrazinen mit Estern, angewandt, teilweise benutzt

[16]) Inaug.-Diss. Rostock 1909, S. 33.
[17]) Inaug.-Diss. Rostock 1908.
[18]) Inaug.-Diss. Rostock 1907, S. 18.
[19]) Das Zeichen „Bz“ bedeutet, daß der Carboxylrest in den Benzolkern eingetreten ist. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. 33, 2618.

man auch direkte Oxydation von alkylierten Pyrazolen. So haben zuerst A. Michaelis und Sudendorf[20]) gezeigt, daß durch Oxydation von 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol mittels Chromsäure in schwefelsaurer Lösung, eine Methode, welche von ihnen sehr glücklich gewählt worden ist, und sich als allgemein anwendbar erwies, das 1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol oder die 1 Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-Bz-p-carbonsäure entsteht.



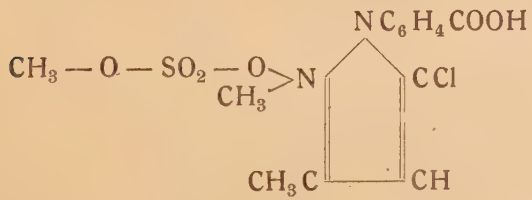
In derselben Weise kamen A. Michaelis und Eisenschmidt[21]) von dem 1-o-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol zu der 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-Bz-o-carbonsäure. Dieser Säure isomer stellten A. Michaelis und Käding[22]) aus 1-o-Tolyl-5-methyl-3-chlorpyrazol die 1-Phenyl-5-methyl-3-chlorpyrazol-Bz-o-carbonsäure dar. Einen weiteren Beitrag zu den Bz-carbonsäuren lieferte Leo[23]) durch die Darstellung von 1-o-Phenylcarboxyl-3-Phenyl-5-chlorpyrazol und von 1,3-Diphenyl-5-Pyrazolon-Bz-o-carbonsäure.

---

[20]) Inaug.-Diss. Rostock 1901.
[21]) Inaug.-Diss. Rostock 1904.
[22]) Inaug.-Diss. Rostock 1909.
[23]) Inaug.-Diss. Rostock 1908.

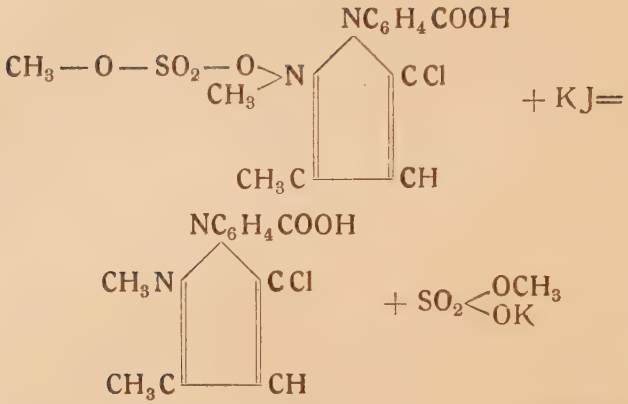
Auch mir gelang der Oxydationsversuch, und ich erhielt wie S u d e n d o r f aus dem 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol durch Oxydation mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung die 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-Bz-p-carbonsäure. Von dieser Säure stellte ich das Jodmethylat dar und führte dieses durch Einwirkung von Natriumsulfid in die 1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol-Bz-p-carbonsäure über.

Die Darstellung des Jodmethylates verursachte jedoch große Schwierigkeiten, da es auf keine Weise möglich war, an die Säure direkt Jodmethyl anzulagern. Ich mußte deshalb nach dem Verfahren von U l l m a n n Dimethylsulfat auf die 1 Phenyl 3-methyl-5-chlorpyrazol-Bz-p-carbonsäure einwirken lassen. Die beiden Komponenten lieferten ein Additionsprodukt von folgender Konstitution:



Der Ester der Schwefelsäure lagert sich analog dem Jodmethyl an das Stickstoffatom in 2-Stellung an. Setzt man nun zu der konzentrierten und mit Natriumcarbonat abgestumpften Lösung Jodkalium zu, so scheidet sich das Jodmethylat ab.

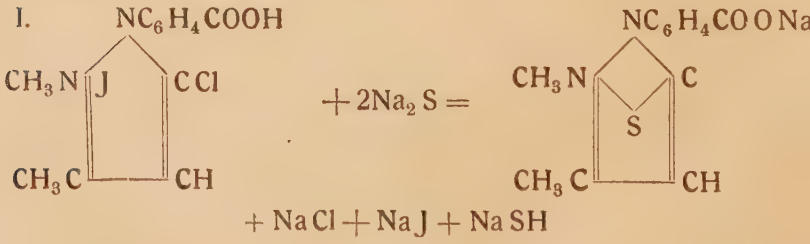
Der Vorgang hierbei ist folgender:

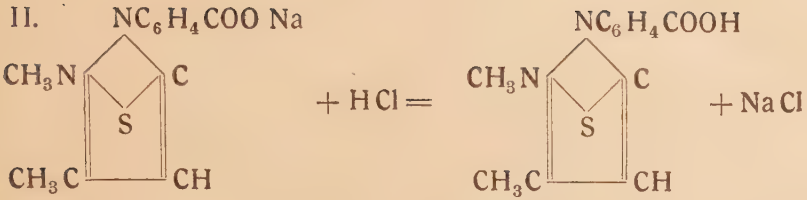


Läßt man auf eine wässrige Jodmethylatlösung Natriumsulfid einwirken, so entsteht neben Natriumsulfhydrat das Natriumsalz der 1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol-Bz-p-carbonsäure, welche in Lösung bleiben; säuert man nun das alkalische Reaktionsgemisch mit Salzsäure an, so wird unter starker Entwicklung von Schwefelwasserstoff die freie 1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol-Bz-p-carbonsäure gebildet, welche ich der Kürze halber als Thiopyrin-1-p-carbonsäure bezeichnen werde. Aus dem eingedampften Filtrat kristallisiert diese Säure in derben monoklinen Tafeln vom Schmelzpunkt 241° heraus.

Die Reaktionen gehen nach folgenden Gleichungen vor sich:

I.

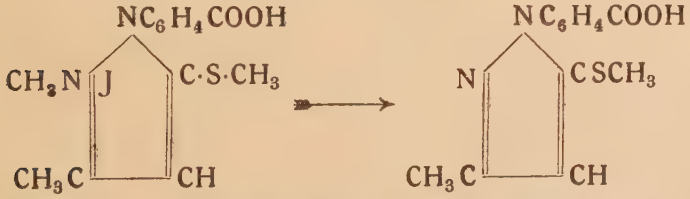


II. 

III. $NaSH + HCl = H_2S + NaCl.$

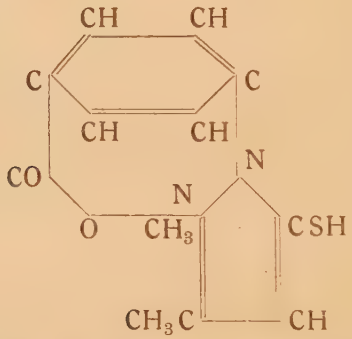
Die Thiopyrin-1-p-carbonsäure ist ein gut kristallisierter Körper und zeigt saure Reaktion. Die wässrige Lösung gibt mit schwefliger Säure einen allen Thiopyrinen charakteristischen gelben Niederschlag, mit Eisenchlorid je nach der Verdünnung nur eine vorübergehend schwächere oder stärkere Grünfärbung. Mit Halogenalkyl vereinigt es sich zu Halogenalkylaten, diese liefern beim Erhitzen im Vakuum nicht wieder Thiopyrin und Jodalkyl, sondern es wird das am Stickstoff gebundene Halogenalkyl abgespalten und das Thiopyrin dadurch in sein Isomeres übergeführt.

So liefert das bei 211 ° schmelzende Jodmethylat der Thiopyrin-1-p-carbonsäure bei der Destillation das bei 163 ° schmelzende 1-p-Carbonsäure-3-methyl-5-thiopyrazol.



Ferner bildet die Thiopyrin-1-p-carbonsäure Salze, Ester und mit Halogen in wasserfreier Lösung Halogenadditionsprodukte.

Läßt man statt Natriumsulfid auf die wässerige Jodmethylatlösung Natriumthiosulfat einwirken, so entsteht unter Abscheidung von Schwefel eine Verbindung, die dasselbe Aussehen und dasselbe Molekulargewicht hat wie die Thiopyrin-1-p-carbonsäure, zum Unterschied von dieser aber neutrale Reaktion zeigt, schon bei 144 ° schmilzt und in denselben Lösungsmitteln leichter löslich ist. Man kann diese Verbindung auffassen als Betainanhydrid der Thiopyrin-1-p-carbonsäure und ihr folgende Konstitutionsformel zuschreiben:



Die Umsetzung wird durch folgende Gleichung veranschaulicht:

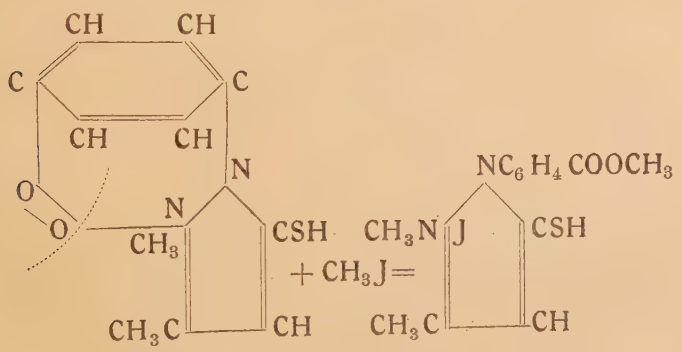
I. $C_{12}H_{12}N_2O_2ClJ + Na_2S_2O_3 = C_{12}H_{12}N_2SO_2 + NaCl + NaJ + SO_3$.

II. $SO_3 + H_2O = H_2SO_4$.

Das bei der Reaktion gebildete SO_3 verbindet sich mit Wasser zu freier Schwefelsäure, die wohl dem Betainanhydrid der Thiopyrin-carbonsäure zum Teil anhaftet, denn kristallisiert man diese Verbindung aus Wasser um, so zeigt die Mutterlauge

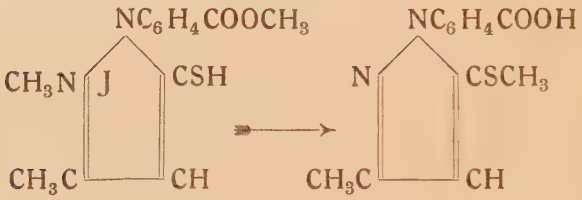
eine schwach saure Reaktion; kristallisiert man nun ein zweites Mal um, dann ist die Reaktion eine neutrale.

Während in der Thiopyrin-1-p-carbonsäure an den 5-Ring der Benzolring in der 1-Stellung angelagert ist, ist beim Betainanhydrid der Thiopyrin-1-p-carbonsäure an den 5-Ring in 1- und 2-Stellung die Carbonsäure als 8-Ring angelagert, welchem wiederum ein Benzolring eingelagert ist. Man kann diese Verbindung ihrer Konstitution nach als ein Betainanhydrid auffassen, welches an den beiden N-Atomen des Betainringes den Thiopyrinrest angelagert enthält. Durch Auflösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure läßt sich die Verbindung in die hoch schmelzende Thiopyrin-1-p-carbonsäure überführen. Läßt man auf das Betainanhydrid der Thiopyrin-1-p-carbonsäure Jodmethyl einwirken, so tritt eine Spaltung des Betainringes ein, indem sich ein Ester bildet, es wandert dabei die Methylgruppe zur Carboxylgruppe und das Jodatom tritt in die 2-Stellung zum Stickstoff, der so erhaltene Körper stellt das Jodmethylat des 1-p-Carbonsäuremethylesters des 3-Methyl-5-thiopyrazols dar.

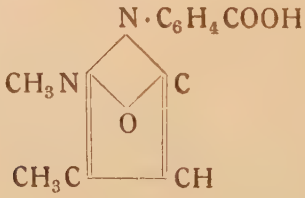


Unterwirft man diesen bei 146 ° schmelzenden Ester der Vakuumdestillation, so wird das in 2-Stellung befindliche Jodmethyl abgespalten und der Körper dadurch in seine Pseudoverbindung übergeführt, welche bei 71 ° schmilzt.

Durch Auflösen in verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure erhält man dann das bei 163 ° schmelzende 1-p-Carbonsäure-3-methyl-5-thiomethyl-pyrazol, welches als Säure stark sauer reagiert.



Von Interesse war es dann noch, eine Säure darzustellen, die als Analogon zu der Thiopyrin-1-p-carbonsäure statt des Schwefelatoms in 2,5-Stellung ein Sauerstoffatom enthält, mithin also das 1-p-Carboxylphenyl-Antipyrin oder die Antipyrin-1-p-carbonsäure vorstellt.



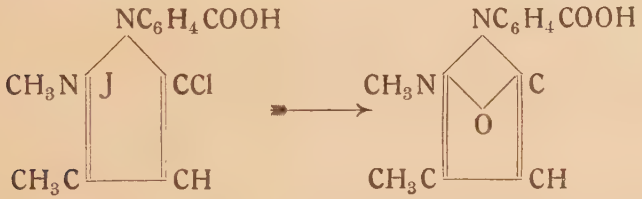
A. Michaelis und R. Pasternack[24]) stellten durch ihre Untersuchungen fest, daß durch die Ein-

[24]) Inaug.-Diss. Rostock 1900.

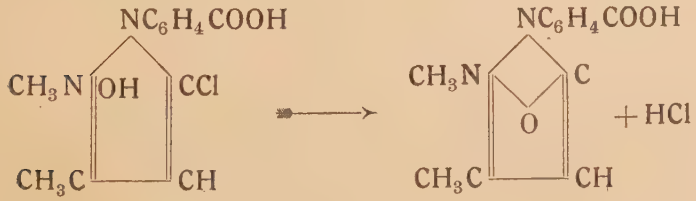
wirkung von wässrigem oder besser alkoholischem Alkali oder von feuchtem Silberoxyd auf das Chlormethylat des 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols Antipyrin gebildet wird, indem die beiden Cl-Atome des Chlormethylates durch O ersetzt werden. Der chemische Vorgang ist folgender:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 + 2NaOH = C_{11}H_{12}N_2O + 2NaCl + H_2O.$$

Diese Reaktion kann man sich leicht nach der Phenolbetainformel erklären. Nach dieser Formel kann man sich auch das Jodmethylat des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols leicht in Carboxylphenyl-Antipyrin übergeführt denken, da das Jodatom in 2-Stellung am Stickstoff, das Chloratom in 5-Stellung am Kohlenstoff gebunden ist.



Auch die Umlagerung des Ammoniumhydroxydes des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols in Carboxylphenyl-Antipyrin kann leicht nach der Phenolbetainformel erklärt werden.



Die hierbei gebildete Salzsäure setzt sich, wie schon Michaelis und H. Behn[25]) feststellten, mit noch unverändertem Ammoniumhydroxyd unter Bildung des Chlormethylates um, so daß man 2 Gleichungen annehmen muß.

$$C_{11}H_9N_2Cl\,(CH_3\,OH) = C_{12}H_{12}N_2O + HCl.$$
$$HCl + C_{11}H_9N_2Cl\,(CH_3\,OH) =$$
$$C_{10}H_9N_2Cl\,(CH_3\,Cl) + H_2O.$$

In der Tat findet man, daß der Rückstand beim Eindampfen aus gleichen Molekülen Carboxylphenyl-Antipyrin und Chlormethylat des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols besteht.

Zur Darstellung der Antipyrin-1-p-carbonsäure erwärmte ich das Jodmethylat des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols mit feuchtem Silberoxyd. Der so erhaltene Körper kristallisiert in weißen Schüppchen vom Schmelzpunkte 260 °.

Auch gibt es die bekannten charakteristischen Antipyrinreaktionen: mit Eisenchlorid eine rotviolette und mit salpetriger Säure eine grüne Färbung; mit letzterer Säure gibt es eine gute kristallisierende Isonitrosoverbindung.

Die nähere Darstellung und Beschreibung der einzelnen Verbindungen ist im nachfolgenden experimentellen Teile der vorliegenden Arbeit niedergelegt.

---

[25]) Ber. 33, 2595.

Experimenteller Teil.

1-p-Tolyl-3-methylpyrazolon

$C_{11}H_{12}N_2O$.

Äquivalente Mengen p-Tolylhydrazin und Acetessigester werden nach den Angaben von L. Knorr[1]) in einem geräumigen Becherglase zusammengebracht und einige Zeit sich selbst überlassen. Schon bei gewöhnlicher Temperatur tritt eine Reaktion ein, indem unter Erwärmen Wasser abgespalten wird, welches man entfernt. Das Reaktionsprodukt wird dann zwei Stunden lang im Ölbade auf 130 ° bis 140 ° erwärmt, wobei der gebildete Alkohol verdunstet. Die nunmehr zähe und braun gewordene, dickflüssige Masse wird in viel Äther gegossen, worin sie nach kurzer Zeit zu einem gelblichen Pulver erstarrt, das nach längerem Waschen mit Äther fast farblos erhalten werden kann. Aus Alkohol umkristallisiert wird das p-Tolyl-methylpyrazolon in fast farblosen Prismen vom Schmelzpunkt 138 ° erhalten.

Um daraus nun das

1-p-Tolyl-3-methyl-4-azobenzolpyrazolon

$C_{17}H_{16}N_4O$

[1]) Ber. 17, 550.

darzustellen, wird nach der von Hippmeier[1]) angegebenen Methode das Tolyl-methylpyrazolon in Natronlauge gelöst und zu der gut gekühlten Lösung unter ständigem Umrühren langsam die ebenfalls gut gekühlte Lösung der berechneten, äquivalenten Menge von Diazobenzolchlorid hinzugefügt.

Es beginnt sofort die Ausscheidung eines roten Niederschlages, der nach mehrstündigem Stehen abgesogen, mit Wasser ausgewaschen und auf Tontellern abgepreßt wird. Aus siedendem Eisessig kristallisiert das p-Tolyl-methylpyrazolon-4-azobenzol in glänzenden, scharlachroten, filzigen Nadeln vom Schmelzpunkte 187°. Um quantitative Ausbeute zu erzielen, muß man mit einer Diazobenzolchloridlösung operieren, die soeben durch freie salpetrige Säure eine Blaufärbung des Jodkalistärkepapieres erzeugt. Ist zuviel salpetrige Säure vorhanden, so entsteht ein harziges Nebenprodukt, und die Ausbeute wird erheblich beeinträchtigt.

1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-4-azobenzol

$C_{17}H_{15}N_4Cl$

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgt nach den Angaben von Wahle[2]) durch Erhitzen von 10 g des 1-p-Tolyl-3-methylpyrazolon-4-azobenzol mit der zehnfachen Menge Phosphoroxychlorids im geschlossenen Rohre 8 Stunden lang auf 100°. Ein stärkeres Erhitzen ist zu vermeiden, da sonst ein Schwarzwerden des

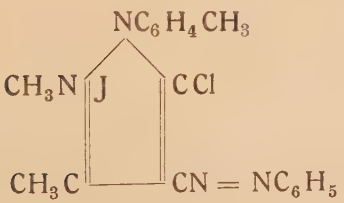
---

[1]) Inaug.-Diss. Jena 1894, S. 26.
[2]) Inaug.-Diss. Rostock 1905, S. 17.

Rohrinhaltes erfolgt. Die entstandene rotbraune Flüssigkeit wird nach Erkalten in viel Eiswasser gegossen und zwecks langsamer Zersetzung des überschüssigen Phosphoroxychlorides längere Zeit stehen gelassen. Die sehr starke Erwärmung, die sich hierbei bemerkbar macht, wird durch Einstellen des Gefässes in Eis gemäßigt. Das Tolylmethylchlorpyrazolazobenzol wird dabei teils als gelber Niederschlag, teils als hellrotes, dickflüssiges Öl abgeschieden, welches beim Reiben in starker Kälte ebenfalls in ein gelbes Pulver zerfällt. Der Niederschlag wird nach mehrstündigem Absetzenlassen abgesogen, mit Wasser und Sodalösung bis zur neutralen Reaktion ausgewaschen und aus heißem Alkohol umkristallisiert, woraus er in feinen, gelben filzigen Nadeln erhalten wird, die bei 107 ° schmelzen.

Jodmethylat des 1-p-Tolyl-3-methyl-4-azobenzol-5-chlorpyrazols

$C_{18}H_{18}N_4ClJ$



Verschiedene Schwierigkeiten bietet die Herstellung des Jodmethylates des vorhergehenden Körpers. Die direkte Anlagerung des Jodalkyls läßt sich nach den verschiedenen Methoden, Erhitzen am Rückflußkühler

oder Einschmelzrohr auf verschiedene Temperaturen mit und ohne Methylalkohol nicht erreichen. Es muß deshalb auf Umwegen dargestellt werden, und zwar wird das von Ullmann angegebene Verfahren eingeschlagen. Das Chlorpyrazol wird mit einem bedeutenden Überschuß von Dimethylsulfat im Wasserbade oder auf freier Flamme erhitzt, bis sich das Gemisch in heißem Wasser klar löst und nach dem Erkalten klar bleibt. Da sich jedoch das Reaktionsprodukt beim Erhitzen über freier Flamme sehr leicht unter Verkohlung zersetzt, so erhitzt man am besten im Wasserbade, was zwei Tage beansprucht. 5 g Tolylmethylchlorpyrazolazobenzol werden mit einem Überschuß gereinigten, wasserfreien Dimethylsulfats (25 g) im Wasserbade so lange erhitzt, bis sich eine kleine Probe in wenig Wasser klar löst. Das ganze Reaktionsprodukt wird dann nach Erkalten in wenig heißem Wasser gelöst und einige Zeit gekocht, bis alles in Lösung gegangen ist, und das überschüssige Dimethylsulfat zerstört ist. Die erkaltete Lösung wird filtriert und mit konzentrierter Natriumcarbonatlösung nahezu neutralisiert. Dann wird die Lösung aufgekocht, filtriert und mit überschüssigem Jodkalium versetzt, worauf das Jodmethylat als brauner bis dunkelrotbrauner Niederschlag ausfällt. Nach längerem Stehen wird der Niederschlag abfiltriert, getrocknet und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Das Jodmethylat bildet feine filzige, rotbraune Nadeln, die bei 167° schmelzen. Der Körper ist sehr schwer löslich in heißem Wasser, leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Essig-

säure und Salzsäure, schwerer löslich in Benzol und Toluol, unlöslich in kaltem Wasser, Äther und Ligroin.

Stickstoffbestimmung nach Dumas.

0,2262 g Substanz gaben bei 19° und 762 mm Barometerstand 23,8 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
12,33 % N.	12,38 % N.

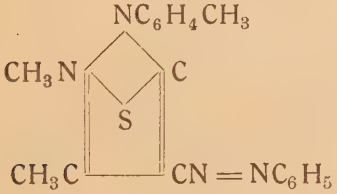
Halogenbestimmung nach Carius

0,2504 g Substanz gaben 0,1138 g Halogensilber.

Gefunden:	Berechnet:
35,80 % (Cl + J)	35,88 % (Cl + J)

1-p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-azobenzol-2,5-thiopyrazol oder Tolyl-Azobenzolthiopyrin

$C_{18}H_{18}N_4S$



Das Thiopyrazol läßt sich nach 3 Methoden darstellen. Die erste ist die, daß man eine heiße, wässrige Lösung von Jodmethylat des Tolylmethylchlorpyrazolazobenzols unter Umrühren mit einer Kaliumsulfhydratlösung, in die man vorher noch einige Zeit lang Schwefelwasserstoffgas eingeleitet hat, im Überschuß versetzt.

Unter starker Entwicklung von Schwefelwasserstoff bildet sich neben etwas Merkaptan das Thiopyrin, welches sich kristallinisch abscheidet. Da jedoch das Jodmethylat in Wasser sehr schwer löslich ist, so ist diese Methode wegen ihrer schlechten Ausbeute praktisch nicht gut verwendbar.

Nach der zweiten Methode löst man sich gleiche Gewichtsmengen von dem Jodmethylat des Chlorpyrazolazobenzols und chemisch reinem Kaliumsulfhydrat in absolutem Alkohol auf. Darauf gießt man die alkoholische Kaliumsulfhydratlösung langsam in kleinen Portionen unter Umschütteln zu der Lösung des Jodmethylates, bis die Lösung der letzteren eine schmutzige gelbgrüne Färbung angenommen hat und deutlich alkalische Reaktion zeigt, die selbst nach längerem Stehen nicht mehr verschwindet. Es findet unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff und Bildung von etwas Merkaptan die Umsetzung der Chlor- und Jodatome des Jodmethylates mit dem Kaliumsulfhydrat zu Halogenkalium, und Eintritt von Schwefel in den Pyrazolkern statt. Die Reaktion geht nach folgender Gleichung vor sich:

$$C_{18}H_{18}N_4ClJ + 2KSH = C_{18}H_{18}N_4S + KCl + KJ + H_2S.$$

Nachdem man von den anorganischen Salzen abfiltriert hat, leitet man in die Lösung so lange Kohlensäure ein, bis das überschüssig zugesetzte Kaliumsulfhydrat zersetzt ist, und eine Abscheidung von Kaliumcarbonat nicht mehr erfolgt. Das abgeschiedene

Kaliumcarbonat wird abfiltriert und die alkoholische Lösung zur Trockne verdampft. Es hinterbleibt ein dunkelbraun gefärbter, stark nach Schwefelalkyl riechender Rückstand, welcher das gesuchte Thiopyrin enthält. Dieser Rückstand wurde häufig mit Chloroform am Rückflußkühler ausgekocht, um die anorganischen Substanzen völlig zu entfernen, das Chloroform vorsichtig verdunstet, und das jetzt hinterbleibende Reaktionsprodukt schließlich aus Alkohol umkristallisiert. Bei weitem zweckmäßiger als die bei den soeben angeführten Methoden ist die folgende: Man bereitet je eine Lösung von 50 g Jodmethylat des Chlorpyrazolazobenzols in 150 g Alkohol und 50 g Kaliumsulfhydrat in 50 g Wasser und leitet in diese Lösung noch einige Zeit lang Schwefelwasserstoffgas ein. Man läßt beide Lösungen erkalten und gießt sie dann vorsichtig bis zur bleibenden alkalischen Reaktion zusammen, worauf unter starker Entwicklung von Schwefelwasserstoff die vorher trübe gewordene Jodmethylatlösung wieder klar wird. Eine Abscheidung anorganischer Salze erfolgt nicht. Alsdann gießt man langsam unter ständigem Umrühren diese wässrige alkoholische Lösung in viel kaltes Wasser, wobei sich das Thiopyrin in gelbbraunen bis rotbraunen Flocken abscheidet. Nach mehrstündigem Absetzenlassen wird das ausgeschiedene Thiopyrin abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Nach mehrfacher Wiederholung des Umkristallisierens erhält man das Tolyldimethylazobenzolthiopyrin als glänzende, hellbraune lichtbrechende Kristalle, die bei 178 ° schmelzen.

Der Körper ist schwer löslich in heißem Wasser und Toluoli, leicht löslich in Chloroform, Alkohol, Benzol, Salzsäure, Essigsäure, unlöslich in Äther und Ligroin.

Das Thiopyrin zeigt den Charakter einer schwachen Base und gibt mit schwefliger Säure die für Thiopyrine charakteristische gelbe Färbung resp. einen gelben kristallinischen Niederschlag.

Mit Eisenchloridlösung gibt es eine gelb-grüne Färbung.

Platinchloridlösung gibt mit der wässrigen, salzsauren Lösung des Tolylazobenzolthiopyrins einen braunroten, Goldchloridlösung einen gelbbraunen, Quecksilberchloridlösung einen schweren, gelbbraunen Niederschlag.

Ferricyankalium- sowie Ferrocyankaliumlösung geben mit der salzsauren Lösung des Körpers unbeständige Niederschläge. Die Elementaranalyse des Körpers wurde in einem mit Kupferoxyd und Bleichromat gefülltem Rohre ausgeführt und ergab folgende Zahlen:

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1856 g Substanz lieferten 0,4556 g CO_2 und 0,0924 g H_2O.

Berechnet:	Gefunden:
C = 66,99 %	66,94 %
H = 5,63 %	5,57 %.

Stickstoffbestimmung.

Zur Stickstoffbestimmung wurden nach Dumas zwei gut reduzierte Kupferspiralen vorgelegt.

0,1894 g Substanz gaben bei 14 ° C. unter 754,5 mm Druck 29,2 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
17,38 % N	17,41 % N.

Schwefelbestimmung.

Zur Schwefelbestimmung wurde die Substanz nach Carius mit rauchender Salpetersäure im Rohr 12 Stunden lang auf 250 °—300 ° erhitzt:

0,1692 g Substanz gaben 0,1198 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet:
9,72 % S	9,94 % S.

Salze des Tolyldimethylazobenzolthiopyrins.

Das Thiopyrin zeigt, wie schon erwähnt, den Charakter einer schwachen Base. Von seinen Salzen konnte am besten das jodwasserstoffsaure Salz und das Quecksilberdoppelsalz im kristallinischen Zustande erhalten werden.

Salzsaures Salz des p-Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{18}H_{18}N_4S$, HCl.

p-Tolyl-Azobenzolthiopyrin löst sich ungemein leicht in Salzsäure. Beim Verdampfen der Lösung auf dem Wasserbade hinterbleibt eine ölige Flüssigkeit, die nach sehr langem Stehen im evakuierten Exsikkator über konzentrierter Schwefelsäure und Phosphorsäureanhydrid und wiederholtem Reiben mit dem Glasstabe zu einer festen Masse erstarrt, welche bei der Analyse etwas mehr als die berechnete Menge Chlor ergibt.

Das salzsaure Tolyl-Azobenzolthiopyrin ist ein gelbbrauner Körper, der bei 126 ° schmilzt und hygroskopisch

ist. Die Verbindung ist in Wasser unter Trübung und Zersetzung löslich, in Äther und Ligroin ist sie unlöslich, in Benzol fast unlöslich, in Alkohol, Chloroform und Toluol löslich.

Chlorbestimmung.

0,1368 g Substanz ergaben 0,0560 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet:
10,12 % Cl	9,88 % Cl.

Jodwasserstoffsaures Salz des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{18}H_{18}N_4S$, HJ.

Mit Jodwasserstoffsäure vereinigt sich das Tolyl-Azobenzolthiopyrin leicht, und zwar gelingt die Herstellung des so entstandenen jodwasserstoffsauren Salzes auf zweierlei Weise.

I. Durch direkte Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf heiß gelöstes Azobenzolthiopyrin.

II. Indem man Azobenzolthiopyrin in salzsäurehaltigem Wasser auflöst und zu dieser gekühlten Lösung eine wässrige, gut gekühlte, konzentrierte Jodkaliumlösung langsam hinzufügt. In der Kälte und beim Reiben scheidet sich das jodwasserstoffsaure Salz als flockiger Niederschlag aus. Der Niederschlag wird mit Wasser ausgewaschen und aus heißem Wasser umkristallisiert, woraus man das Salz als feine, ziegelrote Nädelchen erhält, die bei 161 ° schmelzen. Durch Einwirkung

des Lichts zersetzt sich der Körper unter Dunkelfärbung. Das Salz ist löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, Benzol und Toluol, unlöslich in Äther und Ligroin.

Jodbestimmung.

0,1084 g Substanz ergaben 0,0568 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
28,32 % J.	28,20 % J.

Platindoppelsalz des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$(C_{18}H_{18}N_4S, HCl)_2PtCl_4$.

Tolyl-Azobenzolthiopyrin wird in verdünnter Salzsäure gelöst und zu dieser Lösung so lange Platinchlorid lösung zugegeben, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Das erhaltene rotbraune Pulver wurde mit salzsäurehaltigem heißen Wasser auf dem Saugfilter gut ausgewaschen und getrocknet. In diesem Zustande wurde es der Analyse unterworfen, da sich das Salz aus keinem seiner Lösungsmittel umkristallisieren ließ. Es bildet so ein mikrokristallinisches rotbraunes Pulver, das bei 220 ° unter Zersetzung schmilzt. Der Körper ist unlöslich in Äther, Ligroin und Benzol, schwer löslich in Alkohol und Toluol, leicht löslich in Chloroform.

Platinbestimmung.

0,2468 g Substanz gaben beim Glühen 0,0459 g Pt.

Gefunden:	Berechnet:
18,59 % Pt.	18,48 % Pt.

Goldsalz des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{18}H_{18}N_4S, AuCl_3$.

Fügt man zu einer alkoholischen Lösung des Tolyl-Azobenzolthiopyrins, die mit Salzsäure angesäuert ist, tropfenweise in der Kälte und unter beständigem Reiben alkoholische Goldchlorwasserstoffsäure in berechneter Menge hinzu, so scheidet sich sofort ein amorpher Niederschlag aus. Er wird aus Alkohol durch Umkristallisieren als gelbbraunes mikrokristallines Pulver erhalten, das bei 164° schmilzt. Der Körper ist löslich in heißem Wasser, Alkohol, Chloroform, Toluol, fast unlöslich in Äther und unlöslich in Ligroin.

Goldbestimmung.

0,1042 g Substanz ergaben 0,0332 g Au.

Gefunden:	Berechnet:
31,86 % Au	31,51 % Au.

Chromat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{18}H_{18}N_4S, H_2CrO_4$.

Tolyl-Azobenzolthiopyrin wird in verdünnter Essigsäure gelöst und die Lösung unter Kühlung mit Eis mit einer wässrigen Kaliumbichromatlösung versetzt. Allmählich scheidet sich aus der Flüssigkeit unter ständigem Reiben der Glaswände ein dunkelbrauner Niederschlag ab, der aus Alkohol als olivbraune Flocken vom Schmelzpunkt 180° abgeschieden wird. Das Salz ist löslich in heißem Wasser, Alkohol, Chloroform, Äther, unlöslich in Ligroin.

Chrombestimmung.

0,1956 g Substanz gaben nach dem Glühen 0,0346 g Cr_2O_3.

Gefunden:	Berechnet:
12,11 % Cr	11,83 % Cr.

Pikrat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{18}H_{18}N_4S, C_6H_2OH(NO_2)_3$.

Zu einer Lösung von Tolyl-Azobenzolthiopyrin in Alkohol wurde eine konzentrierte alkoholische Pikrinsäurelösung gegeben, und diese Mischung einige Zeit lang auf dem Wasserbade erwärmt. Es scheidet sich ein dunkelbraunes, dickes Öl ab, das in der Kälte allmählich erstarrte. Da dieser starre Körper aber auf einem Tonteller in einem Vakuumexsikkator nicht völlig trocken wurde, sondern allmählich wieder in seinen früheren harzigen Zustand überging, so wurde er nochmals in viel Alkohol gelöst, und diese Lösung in einer Kältemischung abgekühlt und verdunstet, worauf sich das Salz als gelbes, mikrokristallinisches Pulver abschied. Das Pikrat schmilzt bei 110 ° unter Zersetzung und ist etwas löslich in heißem Wasser, löslich in Chloroform, Alkohol, unlöslich in Ligroin und sehr schwer löslich in Äther.

Stickstoffbestimmung.

0,1142 g Substanz ergaben bei 21 ° C. unter 754 mm Druck 17,3 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
17,45 % N	17,78 % N.

Quecksilberdoppelsalz des Tolyl-Azobenzolthiopyrins
$C_{18}H_{18}N_4S \cdot HgCl_2$.

Tolyl-Azobenzolthiopyrin wird unter Erwärmen in Alkohol gelöst und eine heiße alkoholische Quecksilberchloridlösung im Überschuß hinzugefügt. Es scheidet sich sofort ein schwerer, dunkelgelber Niederschlag aus, der durch Auswaschen mit warmem Wasser vom anhaftenden Quecksilberchlorid befreit, und schließlich aus einer Mischung von Chloroform und Ligroin umkristallisiert wird, woraus das Salz in kleinen flimmernden gelblich-braunen Kristallen ausschießt. Der Schmelzpunkt liegt bei 169 °. Löslich ist die Verbindung in kochendem Wasser und Chloroform, unlöslich in kaltem Wasser, Alkohol, Äther, Toluol, Benzol und Ligroin.

Quecksilberbestimmung.

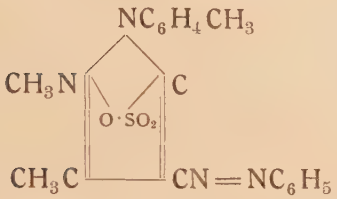
Die Substanz wurde 12 Stunden lang mit Salpetersäure im Rohre auf 250 ° erhitzt. Der mit Wasser verdünnte und in ein Becherglas gespülte Rohrinhalt wurde mit Natriumcarbonat versetzt, um die Hauptmenge der überschüssigen Säure zu neutralisieren und dann durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas das Quecksilber gefällt. Das Schwefelquecksilber wurde auf getrocknetem und gewogenem Filter gesammelt, erst mit Wasser, dann mit Alkohol und Schwefelkohlenstoff, dann wieder mit Alkohol gewaschen, bei 100.° getrocknet und gewogen.

0,2568 g Substanz ergaben 0,1014 g HgS.

Gefunden:	Berechnet:
34,04 % Hg	33,71 % Hg.

Tolyl-Azobenzolthiopyrintrioxyd

$C_{18}H_{18}N_4SO_3$.



Diese Verbindung, das Oxydationsprodukt des Thiopyrins darstellend, erhält man am besten durch Einwirkung von Chlorgas auf die wässerige Lösung des Thiopyrins.

Thiopyrin wird deshalb in einer reichlichen Menge Wasser teils gelöst, teils aufgeschwemmt und einige Zeit gekocht. Das Filtrat wird in der Siedehitze mit Chlor gesättigt, wobei die Farbe der Lösung sich aufhellte. Durch Zusatz von Platinchloridlösung überzeugt man sich von dem Ende der Reaktion. Das Trioxyd gibt zum Unterschied von Tolyl-Azobenzolthiopyrin kein Platindoppelsalz. Schon beim Erkalten scheidet sich ein dickes Öl ab, das in der Kälte erstarrt. Bei genügender Konzentration der Lösung auf dem Wasserbade scheiden sich nach dem Erkalten weitere Mengen des Trioxydes als schweres Öl ab, das auf Eis gebracht erstarrt. Nach dem Trocknen über Kaliumhydroxyd im evakuierten Exsikkator resultierte ein dunkelbraunes Pulver, welches, da es im kristallisierten Zustande nicht erhalten werden konnte, durch wiederholtes Auflösen in Chloroform und Fällen bezw. Auswaschen mit Ligroin als dunkelbraunes Pulver erhalten wurde. Geringe

Spuren von Chlor waren in der Verbindung stets enthalten und konnten trotz mehrfachen Fällens nicht entfernt werden. Da der Körper sich beim Erhitzen zersetzt; so konnte der Schmelzpunkt nicht mit genauer Sicherheit festgestellt werden. Das Tolyl-Azobenzolthiopyrintrioxyd ist in heißem Wasser ziemlich schwer, in kaltem Wasser kaum löslich, ebenso ist seine Löslichkeit in Alkohol gering, leichter löslich ist es in Chloroform, unlöslich in Äther, Ligroin und Toluol.

Der chemische Vorgang bei dieser Reaktion ist folgender:

$$C_{18}H_{18}N_4S + 3Cl_2 + 3H_2O = C_{18}H_{18}N_4SO_3 + 6HCl.$$

Stickstoffbestimmung.

0,1928 g Substanz gaben bei 762,5 mm Barometerstand und 20 ° C. 24,4 ccm N.

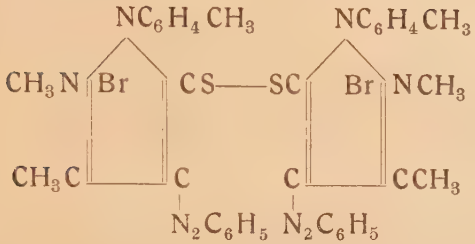
Gefunden:	Berechnet:
14,79 % N	15,13 % N.

Einwirkung von Halogenen auf Tolyl-Azobenzolthiopyrin in wasserfreier Lösung.

In wasserfreier Lösung gibt Thiopyrin mit Halogenen verschiedene Additionsprodukte; während das Chlorid absolut nicht in festem Zustande erhalten werden konnte, wurden schön kristallisierte Brom- sowie Jodderivate erhalten, wobei je 2 Moleküle Thiopyrin, 2 Moleküle Brom bezw. 6 Moleküle Jod addierten und sogenannte Disulfide lieferten.

Dibrommethylat des Disulfids des Tolyl-Azobenzol-thiopyrins

$C_{36}H_{36}N_8S_2Br_2$.



Läßt man auf eine Lösung von Tolyl-Azobenzol-thiopyrin in Chloroform Brom einwirken, welches ebenfalls durch Chloroform verdünnt ist, so tritt unter Erwärmung eine Anlagerung von Brom ein, welches, wie schon erörtert, das Bromatom wahrscheinlich an den in 2-Stellung befindlichen N-Atomen gebunden enthält. Das hierbei gebildete Bromid scheidet sich zunächst als dunkelbraunes Öl ab. Das Chloroform sowie das überschüssige Brom wird abgedunstet und das zurückbleibende Öl längere Zeit mit einem Glasstab gerieben, wobei es erst dickflüssig und schließlich fest wird. Das erhaltene dunkelbraune Reaktionsprodukt wird mit Äther gewaschen und durch Trocknen über Natronkalk und Paraffin die letzten Spuren von freiem Brom und Chloroform entfernt. Durch Auflösen in Alkohol und Zusatz von Wasser bis zur bleibenden Trübung wird der Körper nach einiger Zeit in feinen gelb-orangefarbigen Blättchen erhalten. Löslich ist die Verbindung in Alkohol, Chloroform und heißem Wasser, unlöslich in Äther und Ligroin. Der Schmelzpunkt

des Dibrommethylates liegt bei 154 °. Die Analyse wurde nach Carius im Einschmelzrohr durch Erhitzen auf 200 ° mit rauchender Salpetersäure vorgenommen.

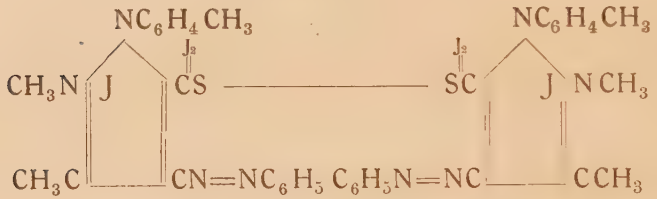
Brombestimmung.

0,1756 g Substanz ergaben 0,0832 g AgBr.

Gefunden:	Berechnet:
20,16 % Br	19,88 % Br.

Dijodmethylat des Disulfids des Tolyl-Azobenzoldijod-thiopyrins

$C_{36}H_{36}N_8S_2J_6$.



Behandelt man Tolyl-Azobenzolthiopyrin mit Jod, so erhält man ein Dijodmethylat eines Dijodthiopyrines, in welchem je 1 Jodatom an das in 2-Stellung befindliche N-Atom und je 2 Jodatome an das in 5-Stellung befindliche Schwefelstoffatom angelagert sind. Zur Darstellung dieses Körpers löst man Tolyl-Azobenzolthiopyrin in wasserfreiem, chemisch reinem Chloroform auf und fügt unter Kühlung tropfenweise die äquivalente Menge Jod zu, das ebenfalls in Chloroform gelöst ist. Nach einiger Zeit scheiden sich blauschwarze würfelförmige Kriställchen ab, die auf dem Saugfilter mit Äther ausgewaschen werden, um das überschüssige

Jod und Chloroform zu entfernen. In diesem Jodid ist das Jod sehr locker gebunden, so daß es sich auch nicht umkristallisieren läßt, und man so bei der Analyse zu falschen Resultaten kommt.

Das Perjodid ist leicht löslich in Chloroform und heißem Alkohol, unlöslich in Wasser, Benzol, Äther, Ligroin und Toluol. Es schmilzt bei 183 °.

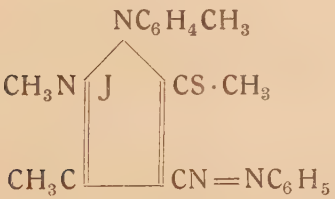
Jodbestimmung.

0,1688 g Substanz gaben 0,1704 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
54,57 % J.	54,16 % J.

Jodmethylat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins.

$C_{19}H_{21}N_4SJ$.



Das Tolyl-Azobenzolthiopyrin verbindet sich schon in der Kälte leicht mit Jodmethyl.

Das entstandene Jodmethylat ist ein quaternäres Ammoniumjodid und entspricht den Antipyrinjodalkylaten[8]), die mit den Jodmethylaten der Phenoläther identisch sind. Das Jodatom tritt hierbei an das Stickstoffatom in 2-Stellung, während die Methyl-

[8]) Annalen 293, 5.

gruppe an das Schwefelatom tritt. Zur Darstellung löst man gepulvertes Tolyl-Azobenzolthiopyrin in etwas Methylalkohol auf und versetzt dann mit der berechneten Menge Jodmethyl. Unter schwacher Erwärmung geht schon die Bildung vor sich, doch erwärmt man zur Vollendung der Reaktion noch einige Zeit auf dem Wasserbade, am besten am Rückflußkühler. Darauf verdunstet man den Alkohol bis zur Kristallisation. Die erhaltenen Kristalle werden mit Äther gewaschen und dann nochmals aus Alkohol umkristallisiert, woraus man sie nach dem Auswaschen mit Äther als stark lichtbrechende, rote Nädelchen erhält, die bei 159 ° schmelzen.

Das Jodmethylat ist löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol, Toluol, schwer löslich in heißem Wasser, unlöslich in Äther und Ligroin.

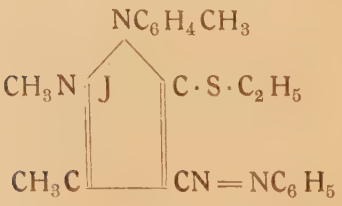
Jodbestimmung.

0,2250 g der aus Alkohol umkristallisierten Substanz gaben 0,1136 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
27,29 % J	27,32 % J.

Jodäthylat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{20}H_{23}N_4SJ.$



Das Jodäthylat wird wie das Jodmethylat durch direkte Anlagerung dargestellt.

Da die Einwirkung von Jodäthyl auf Tolyl-Azobenzolthiopyrin träger verläuft, so erhitzt man die alkoholische Lösung desselben mit der berechneten Menge Jodäthyl 2 Stunden lang auf dem Wasserbade am Rückflußkühler. Das Reaktionsprodukt wird mit absolutem Alkohol aus dem Kolben herausgespült, das überschüssige Jodäthyl und der Alkohol bis zur Kristallisation verdunstet. Ein Fällen mit Äther ist beim Jodmethylate wie Jodäthylat nicht zweckmäßig und vorteilhaft, da beide harzig ausgefällt werden, und infolgedessen eine Trennung von Alkohol bezw. Äther nicht gut möglich ist. Die ausgeschiedenen Kristalle werden nach dem Auswaschen mit Äther nochmals in absolutem Alkohol gelöst und die Lösung der Kristallisation überlassen. Die schön ausgebildeten Kristalle werden wiederum mit Äther gewaschen und stellen dann kleine, stark lichtbrechende, rotbraune Nädelchen dar, die den Schmelzpunkt 168 ° zeigen.

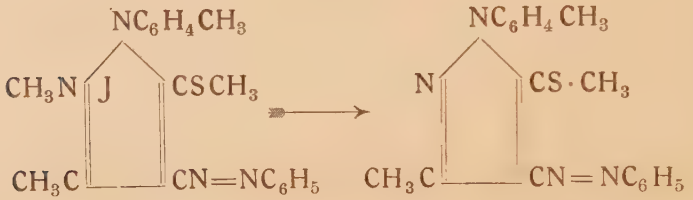
Das Jodäthylat ist löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol, heißem Wasser, unlöslich in Äther und Ligroin.

Jodbestimmung.

0,2168 g der aus absolutem Alkohol umkristallisierten Substanz ergaben 0,1061 g AgJ.

Gefunden	Berechnet:
26,45 % J	26,54 % J.

Während die Jodalkylate des Antipyrins beim Erhitzen im Antipyrin und Jodalkyl zerfallen[9]), indem das Halogenalkyl so abgespalten wird, wie es sich angelagert hat, verhalten sich die Thiopyrinalkylate ganz anders. Bei diesen Körpern wird nach den angestellten Versuchen das am Stickstoffatom gebundene Jodalkyl abgespalten und das Thiopyrin dadurch in sein Isomeres, das Pseudothiopyrin, verwandelt.



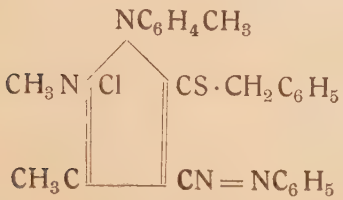
Diese Umwandlung wird am besten durch vorsichtiges Erhitzen bezw. Destillation im Vakuum vorgenommen. Zwar wurde beim Erhitzen des Jodmethylates resp. Jodäthylates des Tolyl-Azobenzolthiopyrins im Vakuum die Abspaltung von Jodmethyl bezw. Jodäthyl wahrgenommen, jedoch war es trotz aller angewandten Vorsicht nicht möglich, zu einer Pseudoverbindung zu gelangen, was bei der analogen Phenylverbindung gelungen war. Es resultierten hierbei nicht kristallisierende Harze, deren Schmelzpunkte höher lagen als die des angewandten Jodmethylates resp. Jodäthylates. Ursache dieses Verhaltens ist wahrscheinlich die leichte Zersetzung des Körpers, die durch die Azogruppe in 4-Stellung bedingt ist. Ähnliche

[9]) Ann. 293, 6.

Beobachtungen wurden bereits früher von Kobert[10]) und Willert[11]) gemacht.

Chlorbenzylat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{25}H_{25}N_4SCl.$



In 6 g Tolyl-Azobenzolthiopyrin bringt man 3 g Benzylchlorid und erhitzt ca. 4 Stunden im Einschmelzrohr auf 100 °—105 ° C. Es resultiert dann eine dicke ölige, dunkelbraune Flüssigkeit, die nicht mehr erstarrt. Dieselbe wurde mit heißem Wasser ausgewaschen und, um das überschüssige Benzylchlorid zu entfernen, hierauf mit Äther ausgezogen. In Äther bleibt das überschüssige Benzylchlorid gelöst, in Wasser das in Äther unlösliche Chlorbenzylat. Diese wässrige Lösung dampft man auf dem Wasserbade möglichst ein und erhält so ein dickes gelbes Öl, das nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator ein dunkelbraunes Pulver liefert. Dasselbe wird aus Alkohol als gelbbraune Flocken erhalten. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung liegt bei 69 °. Der Körper ist löslich in Wasser, Chloroform, Alkohol, unlöslich in Äther und Ligroin.

---

[10]) Karl Kobert, Inaug.-Diss. Rostock 1909, S. 33.
[11]) Walter Willert, Inaug.-Diss. Rostock 1907, S. 18.

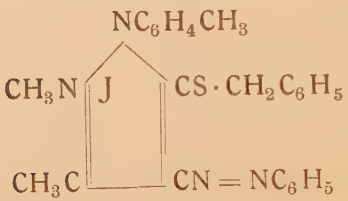
Chlorbestimmung.

0,1684 g Substanz lieferten 0,0528 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet:
7,752 % C	7,87 % Cl.

Jodbenzylat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{25}H_{25}N_4SJ$.



Löst man das oben erhaltene Chlorbenzylat in einer gerade ausreichenden Menge Wasser und versetzt diese Lösung mit überschüssiger Jodkaliumlösung, so geht die Bildung des Jodbenzylates sofort vor sich. Der hellbraune Niederschlag wird nach dem Absetzenlassen auf dem Filter gesammelt, mit Jodkalium haltigem Wasser und dann mit Äther ausgewaschen und zuletzt aus heißem Wasser umkristallisiert. Die Verbindung schmilzt unter Zersetzung bei ca. 113 °. Der Körper ist löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, schwer löslich in Benzol, Toluol, unlöslich in Äther und Ligroin.

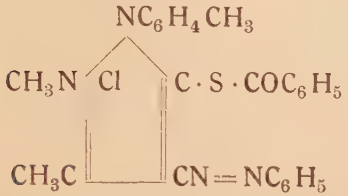
Jodbestimmung.

0,1426 g Substanz ergaben 0,0618 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
23,43 % J	23,50 % J.

Chlorbenzoylat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{25}H_{23}N_4SOCl.$



Ebenso leicht wie Halogenalkyle lagern sich auch Säurechloride an das Thiopyrin an. Zur Darstellung löst man das Tolyl-Azobenzolthiopyrin in Chloroform und fügt zu dieser Lösung die berechnete Menge Benzoylchlorid hinzu; unter schwacher Erwärmung tritt die Bildung des Chlorbenzoylates ein. Dasselbe wird aus der klaren Flüssigkeit in der Kälte auf Zusatz von Äther teils breiartig, teils ölig abgeschieden. Durch Reiben mit einem Glasstabe und durch Kälteeinwirkung wird der Körper allmählich fest. Nach dem Absaugen wird mit Äther so lange ausgewaschen, bis der Geruch nach anhaftendem Benzoylchlorid verschwunden ist. Das Chlorbenzoylat wird in Chloroform gelöst und die Lösung vorsichtig bis zur Trübung mit Benzol versetzt, worauf sich die Verbindung nach einiger Zeit in ockergelben Blättchen abscheidet, die bei 143 ° schmelzen. Der Körper löst sich in Chloroform, Alkohol, Wasser, schwerer in Benzol und Toluol, gar nicht in Äther und Ligroin.

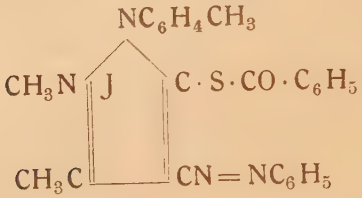
Chlorbestimmung.

0,1842 g Substanz gaben 0,0564 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet:
7,57 % Cl.	7,66 % Cl.

Jodbenzoylat des Tolyl-Azobenzolthiopyrins

$C_{25}H_{23}N_4SOJ.$



Löst man das oben erhaltene Chlorbenzoylat in wenig Wasser und fügt eine konzentrierte Jodkaliumlösung hinzu, so scheidet sich sofort eine rote Kristallmasse aus, so daß die ganze Lösung beinahe zu einem Brei erstarrt. Man filtriert ab und wäscht mit Jodkalium haltigem Wasser öfters nach, sodann mit Äther und kristallisiert zuletzt aus heißem Wasser um. Man erhält so prächtige, ziegelrote Blättchen, die bei 164 ° schmelzen.

Der Körper ist leicht in Alkohol, Chloroform, Eisessig und heißem Wasser löslich, in Äther, Toluol und Ligroin unlöslich.

Jodbestimmung.

0,1634 g Substanz ergaben 0,0688 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
22,76 % J	22,72 % J.

Einwirkung von Nitriersäuren auf Tolyl-Azobenzolthiopyrin.

Wie schon im theoretischen Teil erwähnt, bildet sich bei der Einwirkung von verdünnter Salpetersäure

resp. Nitriersäure unter den verschiedenen Versuchsbedingungen verschiedene Endprodukte.

Einerseits erhitzt man Thiopyrin ca. ¼ Stunde lang auf dem Wasserbade unter Umschütteln mit verdünnter Salpetersäure vom spez. Gew. 1,14, und andererseits läßt man eine Mischung von rauchender Salpetersäure und konz. Schwefelsäure auf das Thiopyrin unter Kühlung mit Eis einwirken.

In beiden Fällen gießt man die Reaktionsprodukte in Eiswasser, wobei rotbraune bezw. olivfarbige Niederschläge abgeschieden werden. Diese Niederschläge werden mit Wasser gut ausgewaschen, abgesaugt und getrocknet. Bei der Prüfung auf Schwefel mittels Nitroprussidnatrium nach vorherigem Erhitzen der Substanz mit metallischem Natrium, zeigte sich nicht die Spur einer violetten Färbung.

Der Schwefel war also durch die Salpetersäure wegoxydiert worden. Beide Verbindungen sind zum Teil löslich in Alkohol, Chloroform, sehr schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser und Ligroin. Da sich die Körper jedoch in keinem Lösungsmittel vollständig lösten, wurden sie so der Analyse unterworfen. Der durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure gewonnene Körper zeigte eine rotbraune Farbe. Beim Erhitzen verfärbte sich die Verbindung bei ca. 93 ° und zersetzte sich bei ungefähr 97 °.

Die Analyse stimmte auf einen Körper der Zusammensetzung $C_{18}H_{18}N_5O_2$.

Stickstoffbestimmung.

0,1464 g Substanz lieferten bei 19 ° C. und 752 mm Druck 26,5 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
20,94 % N	20,83 % N.

Die durch Einwirkung von Nitriersäure, einem Gemische von rauchender Salpetersäure und Schwefelsäure, gewonnene Verbindung war ein olivfarbiges amorphes Pulver, das nach seiner Zusammensetzung einen Körper von der Formel $C_{18}H_{17}N_6O_4$ vermuten ließ. Auch dieser Körper verfärbt sich beim Erhitzen und schmilzt bei ungefähr 145 ° unter Zersetzung.

Stickstoffbestimmung.

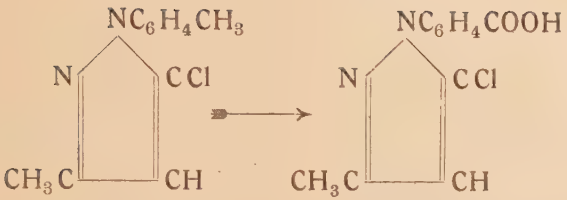
0,1264 g Substanz lieferten bei 18 ° und 752 mm Druck 23,5 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
21,58 % N	21,99 % N.

Einwirkung von Oxydationsmitteln auf das 1-p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-azobenzol-2,5-thiopyrazol.

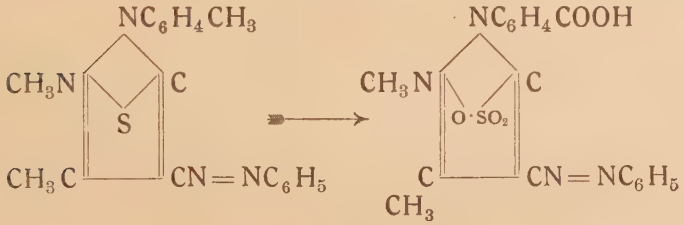
A. Michaelis und Th. Sudendorf[1]) haben bereits das Verhalten des Tolylmethylchlorpyrazolons bei der Oxydation festgestellt. Sie fanden, daß die Methylgruppe im Benzolkern unter gewissen Bedingungen oxydiert wurde, während die Methylgruppe in 3-Stellung unverändert blieb.

[1]) Ber. 33, 2615.



Es lag nun die Frage nahe, verhält sich das 1-p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-azobenzol-2,5-thiopyrazol mit dem Azobenzolrest in 4-Stellung bei einer Oxydation ebenso resp. bleibt diese Gruppe intakt?

Man verfährt im wesentlichen nach der von A. Michaelis und Th. Sudendorf[1]) bei der Oxydation des 1-p-Tolyl-3-mehtyl-5-chlorpyrazol angegebenen Methode. Es wurde hierbei nicht nur die Methylgruppe im Benzolkern oxydiert, sondern auch der in 2,5-Stellung befindliche Schwefel zum Trioxyd.



Um das Tolyl-Azobenzolthiopyrin zu einer Monocarbonsäure zu oxydieren, bereitet man sich erst folgende Lösungen: Man löst 10 g Chromsäure in 30 g Wasser auf, läßt diese Lösung gefrieren und dann wieder auftauen, so daß sie stark abgekühlt ist. Ferner löst man 4 g Tolyl-Azobenzolthiopyrin in 60 g konzentrierter Schwefelsäure unter Kühlung auf und stellt diese

[1]) Ber. 33, 2618.

schwefelsaure Lösung in eine Kältemischung, um eine möglichst niedrige Temperatur zu erhalten. Man läßt nun zu dieser Lösung langsam aus einem Scheidetrichter unter ständigem Umrühren von der Chromsäurelösung tropfenweise hinzufließen. Das Zufließen der Chromsäure erfolgt immer nur langsam mit größeren Unterbrechungen, so daß eine Erhöhung der Temperatur bei der Reaktion nicht eintreten kann. Man erreicht so, daß sich die Temperatur bei der Oxydation immer zwischen — 15 ° bis — 18 ° C. bewegt.

Bei früheren Versuchen wurde nämlich beobachtet, daß die Reaktion namentlich am Anfang sehr heftig vor sich geht, ja sogar Feuererscheinung eintreten kann. Daher muß man für eine derartige Kühlung Sorge tragen, weil sonst ein großer Teil der gebildeten Carbonsäure verbrennt. Die Flüssigkeit nimmt zunächst eine schmutzig gelbgrüne Farbe an. Ist die Oxydation beendet, und ein Überschuß von Chromsäure vorhanden, so färbt sich die Flüssigkeit, namentlich an den Gefäßwänden, gelbbraun und wird breiartig. Von einer vollständigen Oxydation überzeugt man sich jedoch am besten dadurch, daß eine Probe mit viel Wasser verdünnt, gelbbraune Flocken abscheidet. Ist dies der Fall, so wird das ganze Reaktionsgemisch in eine etwa zwanzigfache Menge kalten Wassers gegossen. Durch das gebildete schwefelsaure Chromoxyd wird letzteres grün gefärbt, während sich die entstandene Säure als sehr voluminöser, schleimiger hellbrauner Niederschlag abscheidet. Nach längerem Stehen hat sich die Säure vollständig zu Boden gesetzt und stellt nach dem Abfiltrieren und Auswaschen

mit Wasser ein hellbraunes Pulver dar. Die Reinigung desselben bietet insofern Schwierigkeiten, als es sich nicht umkristallisieren läßt. Man muß sich darauf beschränken, durch wiederholtes Auflösen in Natronlauge und Ausfällen mit Salzsäure einen einheitlichen Körper zu erhalten. In Ammoniak und Natronlauge ist derselbe leicht löslich, ferner in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Äther und Ligroin. Ein Platinsalz bildet dieser Körper nicht, bezeichnend für seine Natur als Trioxyd.

Da die Ausbeute bei der Darstellung nur eine sehr geringe ist, so konnten Derivate dieser Säure leider nicht dargestellt werden.

Die Analysen der gereinigten und über Schwefelsäure im Vakuumexsikkator getrockneten Säure führten zu folgenden Ergebnissen:

Stickstoffbestimmung.

0,1642 g Substanz lieferten bei 749 mm Druck und 18 ° 20,3 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
14,29 % N	14,00 % N.

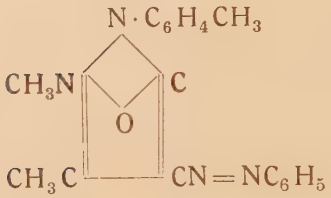
Schwefelbestimmung.

0,1288 g Substanz ergaben nach 12stündigem Erhitzen auf 250 ° im Einschmelzrohr 0,0766 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet:
8,166 % S	8,01 % S.

p-Tolyl-Azobenzolantipyrin

$C_{18}H_{18}N_4O.$



Wie A. Michaelis und Sudendorf[1]) bei der Einwirkung von alkoholischem Kali oder feuchtem Silberoxyd auf eine wässrige Lösung des Jodmethylates von 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol zu dem p-Tolypyrin gelangten, so erhält man auch bei Anwendung der Azoverbindung das entsprechende Tolyl-Azobenzolantipyrin oder 1-p-Tolyl-2,3-dimethyl-4-azobenzol-5-pyrazolon. Bei dieser Reaktion treten die beiden in 2- und 5-Stellung befindlichen Halogenatome aus und werden durch ein zweiwertiges Sauerstoffatom ersetzt. Zur Darstellung erwärmt man eine wässrige Lösung des Jodmethylates von 1-p-Tolyl-3-methyl-4-azobenzol-5-chlorpyrazol, die mit wenig Alkohol versetzt ist, mit einem großen Überschuß von frisch bereitetem, feuchtem Silberoxyd unter Umschütteln auf dem Wasserbade, filtriert vom ausgeschiedenen Jodsilber ab und dampft die Lösung zur Trockne ein. Der Rückstand wird auf einem Tonteller gut abgepreßt und dann im Vakuumexsikkator längere Zeit stehen gelassen. Der pulvrige Rückstand wird mit heißem wasserfreien

[1]) Ber. 33, 2615.

Toluol mehrere Male am Rückflußkühler ausgezogen und die vereinigten Filtrate verdunstet. Durch wiederholtes Umkristallisieren des Rückstandes aus einer Mischung von Alkohol und Ligroin erhält man die Verbindung in derben, dunkelrotbraunen Kristallen, die bei 185 ° schmelzen. Mit Eisenchlorid gab dieses Antipyrin die charakteristische Rotfärbung, mit salpetriger Säure die Grünfärbung. In Wasser und Äther ist der Körper schwer löslich, in Ligroin unlöslich, in Chloroform, Alkohol, Benzol und Toluol löslich. Dieselbe Verbindung erhält man auch, wenn man die Lösung der Dimethylsulfatverbindung des Tolylmethylchlorpyrazolazobenzols mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion versetzt.

Stickstoffbestimmung.

0,1344 g Substanz lieferten bei 20 ° und bei 763 mm Druck 21 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
18,28 % N	18,33 % N.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0.1116 g Substanz gaben 0,2886 g CO_2 und 0,0582 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet:
70,21 % C	70,50 % C
5, 846 % H	5,93 % H.

Salzsaures Salz des Tolyl-Azobenzolantipyrins

$C_{18}H_{18}N_4O, HCl.$

Löst man Tolyl-Azobenzolantipyrin in Salzsäure auf, so hinterbleibt beim Eindampfen der Lösung ein

dickes dunkelbraunes Öl, das nach längerem Stehen im evakuierten Exsikkator einen festen goldbraunen Rückstand liefert, der aus Chloroform umkristallisiert das Salz als winzige goldbraune Nädelchen ergibt. die bei 133 ° schmelzen.

Löslich ist die Verbindung in Alkohol, Chloroform, Benzol, Wasser, unlöslich in Äther und Ligroin.

Chlorbestimmung.

0,1382 g Substanz ergaben 0,0569 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet:
10,18 % Cl	10,34 % Cl.

Jodwasserstoffsaures Salz des Tolyl-Azobenzolantipyrins
$C_{18}H_{18}N_4O, HJ.$

Wie mit Chlorwasserstoffsäure so vereinigt sich auch das Antipyrin leicht mit Jodwasserstoffsäure. Die Herstellung des jodwasserstoffsauren Salzes gelingt auf zweierlei Weise:

1. Durch direkte Einwirkung von Jodwasserstoffsäure;
2. Indem man Tolyl-Azobenzolantipyrin in salzsäurehaltigem Wasser löst und dieser Lösung in der Kälte eine konzentrierte Jodkaliumlösung hinzusetzt. Es scheidet sich sofort das jodwasserstoffsaure Salz als orangefarbiger Kristallbrei ab, der abgesogen und mit Wasser nachgewaschen wird. Die Kristalle werden in Chloroform gelöst, woraus sie sich als kleine, orangefarbige Nädelchen abscheiden, die bei 166 ° schmelzen. Der Körper ist löslich in heißem

Wasser, Alkohol, Chloroform, Benzol, Toluol, unlöslich in Äther und Ligroin.

Jodbestimmung.

0,1682 g Substanz ergaben 0,0908 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
29,18 % J	29,24 % J.

Platindoppelsalz des Tolyl-Azobenzolantipyrins

$(C_{18}H_{18}N_4O, HCl)_2PtCl_4$.

Tolyl-Azobenzolantipyrin wird in Alkohol gelöst und einige Tropfen konzentrierter Salzsäure zugesetzt. Zu dieser Lösung wird Platinchloridlösung zugegeben, bis kein Niederschlag mehr erfolgt. Das erhaltene goldgelbe Pulver wird mit heißem, salzsäurehaltigem Wasser auf dem Saugfilter gut ausgewaschen und getrocknet. In heißem salzsäurehaltigem Alkohol gelöst, fällt es nach dem Erkalten und Eindunsten mikrokristallinisch aus. Es bildet so ein goldgelbes mikrokristallines Pulver, das bei 228 ° schmilzt.

Die Verbindung ist löslich in heißem Wasser, salzsäurehaltigem Alkohol und Chloroform, unlöslich in Äther, Benzol, Ligroin und Toluol.

Platinbestimmung.

0,2366 g Substanz lieferten nach dem Glühen 0,0453 g Pt.

Gefunden:	Berechnet:
19,15 % Pt	19,06 % Pt.

Pikrinsaures Salz des Tolyl-Azobenzolantipyrins

$(C_{18}H_{18}N_4O, CH_2(OH)(NO_2)_3$.

Dieses Salz erhält man, indem man in eine alkoholische Lösung von Tolyl-Azobenzolantipyrin unter Kühlung mit Eis langsam unter ständigem Rühren eine alkoholische Pikrinsäurelösung einträgt. Das Salz fällt teils fest, teils ölig aus und erstarrt in der Kälte allmählich zu einer braunen Masse. Diese wird auf einer Tonplatte im evakuierten Exsikkator gut getrocknet und dann in vielem Alkohol gelöst, woraus die Verbindung als feine hellbraune Nädelchen herauskristallisiert, die zum Teil zu Drusen zusammengelagert sind.

Der Körper schmilzt bei 126 ° und ist löslich in Äther, Chloroform, Alkohol, Benzol, unlöslich in Ligroin und kaltem Wasser.

Stickstoffbestimmung.

0,1548 g Substanz lieferten bei 18 ° und 748 mm Druck 24,4 ccm N.

Gefunden:	Berechnet
18,2 % N.	18,32 % N

Die 1-p-Carbonsäuren des Thiopyrins und Antipyrins.

1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol

$C_{11}H_{11}N_2Cl$.

Als Ausgangsmaterial diente das in der Einleitung des experimentellen Teiles beschriebene 1-p-Tolyl-3-methylpyrazolon, das ich in der von A. Michaelis und Sudendorf[1]) angegebenen Weise mit 2 ½ Mol. $POCl_3$ auf 130° C. während 8 Stunden im Druckrohr erhitzte. Nach dem Erkalten wird das rote, dickflüssige Reaktionsgemisch langsam unter ständigem Umrühren in viel Eiswasser gegossen, um das überschüssige Phosphoroxychlorid zu zerstören, und alsdann mit Natriumkarbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt, um es von der durch die Zerstörung des Phosphoroxychlorids gebildeten Salzsäure und Phosphorsäure zu befreien. Das Chlorpyrazol scheidet sich in kleiner Menge fest ab, zum größten Teile jedoch wird es als dickes Öl abgeschieden, das nach 12stündigem Stehen des Gefäßes in einer Eismischung zu einer festen hellvioletten Masse erstarrt. Da das Chlorpyrazol in Wasser unlöslich ist, so kann man sich ein Ausschütteln der wässrigen Lösung mit Äther ersparen. Das fein gepulverte Chlorpyrazol wird auf der Nutsche so lange

---

[1]) Inaug.-Diss. Rostock 1901.

mit Wasser ausgewaschen, bis das ablaufende Waschwasser neutral reagiert. Nach dem Trocknen bei gewöhnlicher Temperatur wird es zur völligen Reinigung im Vakuum destilliert, wobei das Chlorpyrazol als eine farblose, ölige Flüssigkeit übergeht, die im Laufe einiger Zeit in der Vorlage zu einer weißen, harten kristallinischen Masse erstarrt, die bei 30 ° schmilzt. Will man von einem Erhitzen im Druckrohr absehen, so kann man das Pyrazolon mit $POCl_3$ auch am Rückflußkühler im Ölbade erhitzen, jedoch ist dann die Ausbeute an Chlorpyrazol eine viel geringere.

Zu empfehlen ist die Methode, aus käuflichem Tolypyrin durch langes Erhitzen mit $POCl_3$ am Rückflußkühler im Ölbade auf 130 ° das Chlorpyrazol zu gewinnen, indem man das gebildete Chlormethylat der Vakuumdestillation unterwirft, wobei dann Chlormethyl abgespalten wird und Chlorpyrazol überdestilliert.

1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol

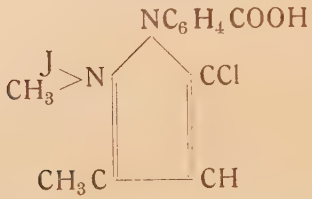
$C_{11}H_9N_2O_2Cl$.

Das Verfahren, das Tolylmethylchlorpyrazol zu einer Monocarbonsäure zu oxydieren, habe ich bereits vorher beim Tolyl-Azobenzolthiopyrin beschrieben. Die relativ besten Ausbeuten erhielt ich, als ich in letzter Zeit das Verfahren mit Chromsäure und Schwefelsäure etwas abänderte. Wie vorher beim Tolyl-Azobenzolthiopyrin wurde auch hier die Beobachtung gemacht, daß die zu Beginn der Oxydation jedesmal überaus heftig, oftmals bis zur Feuererscheinung eintretende

Reaktion einen Teil der zunächst gebildeten Säure verbrannte, einen anderen Teil zu Kohlensäure oxydierte; daß die Oxydation jedoch dann gemäßigter verlief, wenn ich statt der reinen konzentrierten Schwefelsäure eine verdünntere benutzte. Demgemäß wurde in letzter Zeit in folgender Weise verfahren. 10 g 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol werden unter Abkühlen in ca. 80 % Schwefelsäure aufgelöst. Hierbei bildet sich zunächst das schwefelsaure Salz dieses Chlorpyrazols, das sich anfangs als feste Masse an den Wandungen des benutzten Glasgefäßes festsetzte, nach einigem Umschwenken aber sich zu einer klaren, etwas gefärbten Flüssigkeit auflöste. Die in einer Kältemischung stehende Lösung wurde nun, wie schon angegeben, nach und nach mit einer Lösung von 30 g Chromsäure in 45 g Wasser oxydiert, und das Oxydationsgemisch nach mehrstündigem Stehen in die vierfache Menge Wasser gegossen, worin sich die Säure gallertartig in hellgelben Flocken abschied. Diese wurden so lange auf einer Saugflasche mit Wasser nachgewaschen, bis das ablaufende Waschwasser farblos ablief. Um es vom eventuell noch anhaftenden Chlorpyrazol zu befreien, wurde die Säure in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der alkalischen Lösung erhält man die Säure fast rein durch Ausfällen mit verdünnter Salzsäure. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigt das 1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol- oder die 1-Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol-Bz-p-carbonsäure den von S u d e n d o r f angegebenen Schmelzpunkt 206 °.

Jodmethylat des 1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlor-pyrazols

$C_{12}H_{12}N_2O_2ClJ.$



Die Herstellung dieses Jodmethylates erfolgte nach dem Verfahren von Ullmann. 5 g Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol werden mit 8 g gereinigtem, Dimethylsulfats im Ölbade so lange auf 170 ° erhitzt bis eine Probe des Reaktionsgemisches in kaltem Wasser klar löslich ist. Nach zweistündigem Erhitzen war die Anlagerung vollendet und es wurde die Sulfatmethylat-lösung mit 10 Teilen Wasser verdünnt, alsdann mit festem Natriumcarbonat schwach alkalisch gemacht und längere Zeit mit Tierkohle gekocht und filtriert. Auf Zusatz einer konzentrierten Jodkaliumlösung (5+5) fällt das Jodmethylat fast momentan als silberglänzender Brei, während ein Teil davon in der wässrigen Lösung gelöst bleibt. Hieraus erhält man den Rest des Jod-methylates, indem man die Lösung zur Trockne ver-dampft, den Rückstand mit absolutem Alkohol auszieht, das Filtrat wieder eindampft und mit Chloroform extrahiert. Dieses Filtrat, das nun frei von aller an-organischen Substanz ist, wird nochmals zur Trockne verdampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert, woraus man das Jodmethylat als kleine filzige Nadeln

erhält, die nach nochmaliger Kristallisation den Schmelzpunkt 234 ° zeigen, wobei sie sich zersetzen. Der Körper ist sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol, löslich in Chloroform und Essigsäure, unlöslich in Äther, Benzol, Ligroin und Toluol. Bei Licht färbt sich die Verbindung allmählich gelb.

Das Jodmethylat zeigt den ausgesprochenen Charakter einer organischen Säure und rötet blaues Lakmuspapier.

Jodbestimmung.

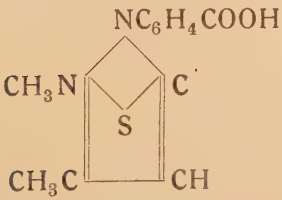
Das Jodmethylat wurde in kaltem Wasser gelöst, mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt und alsdann das J mit Silbernitrat als AgJ gefällt.

I. 0,2344 g Substanz ergaben 0,1442 g AgJ.
II. 0,2210 g Substanz ergaben 0,1362 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
I. 33,25 % J.	33,54 % J.
II. 33,31 % J.	

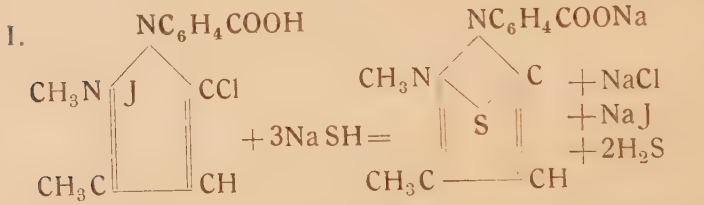
1-p-Carboxylphenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol oder Thiopyrin-1-p-carbonsäure

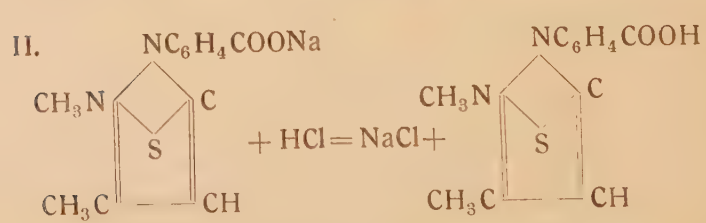
$C_{12}H_{12}N_2SO_2$.



Zur Herstellung dieses Thiopyrins bereitet man sich je eine Lösung von 10 g Jodmethylat des Carboxyl-

phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols in 30 g Wasser und von 12 g Natriumsulfhydrat in 12 g Wasser. Die Natriumsulfhydratlösung gießt man nach und nach unter Umschwenken in die Jodmethylatlösung, bis das Reaktionsgemisch alkalisch reagiert, alsdann säuert man mit Salzsäure an. Es findet unter Bildung von Halogennatrium der Austausch der beiden Halogenatome durch Schwefel statt, wodurch das Natriumsalz des Carboxylphenyl-Thiopyrins gebildet wird; auf Zusatz von Salzsäure wird unter Entwicklung von Schwefelwasserstoff die freie Säure, die Thiopyrin-1-p-carbonsäure gebildet. Die Umsetzungen gehen nach folgenden Gleichungen vor sich.





Das Reaktionsgemisch wird nun längere Zeit mit Tierkohle am Rückflußkühler gekocht, das Filtrat etwas eingedampft und der Kristallisation überlassen. Nach längerem Stehen schießt das Thiopyrin in großen,

derben, wenn auch noch stark gefärbten Kristallen an. Ein geringer Teil bleibt in der Mutterlauge gelöst und wird dieser durch Eindampfen und Ausziehen mit Chloroform entzogen. Die erhaltenen Kristalle werden mit Wasser und Tierkohle gekocht, und die erhaltene verdünnte Lösung sich selbst überlassen.

Nach mehrfacher Wiederholung des Umkristallisierens erhält man schließlich fast farblose, monokline Tafeln, die bei 241 ° schmelzen.

Das 1-p-Carboxylphenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol oder die 1-Phenyl-2,3-dimethyl-2,5-thiopyrazol-Bz.-p-carbonsäure, oder kürzer die Thiopyrin-1-p-carbonsäure, ist in kaltem Wasser mäßig leicht löslich, in heißem Wasser, Alkohol, Chloroform leicht, in Benzol und Toluol schwerer und in Äther und Ligroin unlöslich. Aus alkalischer Lösung wird sie durch Säure wieder ausgefällt.

Die wässrige Lösung reagiert sauer und gibt mit Eisenchlorid im Gegensatz zur entsprechenden Antipyrin-1-p-carbonsäure keine rötlich violette, sondern eine gelbgrüne Färbung.

Wie alle Thiopyrine, so gibt auch dieses in wässriger Lösung mit schwefliger Säure einen charakteristischen gelben Farbenton.

Die Analysen ergaben folgende Resultate:

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,2160 g Substanz lieferten 0,4608 g CO_2 und 0,0868 g H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,1862 g Substanz lieferten bei 764 mm Druck und 22 ° 18,3 ccm N.

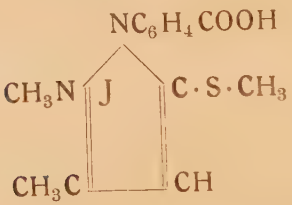
Schwefelbestimmung.

0,2512 g Substanz gaben 0,2424 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet:
C = 58,18 %	58,02 %
H = 4,50 %	4,87 %
N = 11,43 %	11,28 %
S = 13,25 %	12,91 %

Jodmethylat der Thiopyrin-1-p-carbonsäure

$C_{13}H_{15}N_2SO_2J$.



Läßt man auf das Carboxylphenyl-Thiopyrin Jodmethyl einwirken, so erhält man wie beim Tolyl-Azobenzolthiopyrin ein quaternäres Jodid, indem ein Molekül des Carboxylphenyl-Thiopyrins 1 Molekül des Jodmethyls addiert. Auch hier tritt die Methylgruppe des Jodmethyls an den Schwefel, während das Jodatom an das in 2-Stellung befindliche Stickstoffatom tritt.

Man löst 1 Molekül Thiopyrin-1-p-carbonsäure in Alkohol und fügt die berechnete Menge Jodmethyl hinzu. Es tritt schon bei gewöhnlicher Temperatur

Reaktion ein, weshalb man, um Verluste zu vermeiden, einen Rückflußkühler aufsetzt. Schließlich erwärmt man die Lösung noch einige Zeit auf dem Wasserbade, fällt nach Erkalten die alkoholische Lösung mit wasserfreiem Äther, wäscht das amorphe Pulver zur Entfernung des überschüssigen Jodmethyls verschiedene Male mit Äther aus und kristallisiert es aus verdünntem Alkohol um. Man erhält so feine, verfilzte Nadeln, die unlöslich sind in Äther, Benzol und Ligroin, leicht löslich in Wasser, mit saurer Reaktion, Alkohol und Chloroform.

Die Verbindung schmilzt bei 211 ° unter Zersetzung.

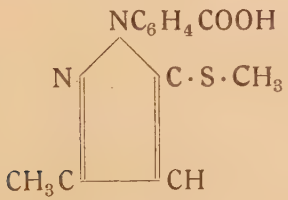
Jodbestimmung.

0,1400 g Substanz ergaben 0,0836 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
32,28 % J	32,54 % J.

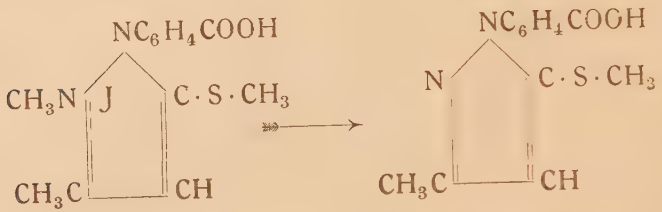
1-p-Carbonsäure-3-methyl-5-thiomethylpyrazol

$C_{12}H_{12}N_2SO_2$.



Wie augenscheinlich alle Jodalkylate der Thiopyrine die Fähigkeit besitzen, bei der Destillation im Vakuum Jodmethyl abzuspalten unter Bildung eines isomeren Thiopyrins, so geschieht dies auch bei dem Jodmethylat des p-Carboxylphenyl-Thiopyrins.

Destilliert man dieses, so wird das am Stickstoff gebundene Jodalkyl abgespalten und das Carboxyl-phenyl-Thiopyrin dadurch in sein Isomeres umgelagert.



Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Destillation des fein pulverisierten Jodmethylates im Vakuum. Gegen 35 ° begann die Abspaltung des Jodmethyls vor sich zu gehen, was man deutlich am Zurückgehen des Vakuums erkannte, denn der Druck ging von 22 mm bis auf 35 mm zurück. Man unterbricht nun für einige Zeit das Erhitzen, um das gasförmige Jodmethyl durch Absaugen zu entfernen, wartet dann noch so lange bis wieder ein entsprechendes Vakuum vorhanden ist und setzt diese Operation fort. Bei 65 ° ging der Druck bis auf 68 mm zurück. Zwischen 170 ° bis 180 ° begann der Kolbeninhalt zu sieden, zwischen 250 °—260 ° gingen die ersten Anteile und bei 270 ° und 22 mm Druck die Hauptmenge eines fast farblosen, dicken Öles über. Dasselbe erstarrte sofort und schmolz wieder bei 143 °. Die Verbindung wurde zwecks Reinigung einer nochmaligen Vakuumdestillation unterworfen, wobei sie bei 271 ° und 24 mm Druck als dickes, farbloses Öl überging, das schon im Abflußrohre des Kolbens erstarrte. Dasselbe wurde nach wiederholtem

Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol in feinen, verfilzten Nadeln erhalten, die bei 163 ° schmolzen.

Die Verbindung zeigt saure Reaktion und löst sich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, schwerer in Ligroin und Toluol und sehr schwer in Wasser.

Aus alkalischer Lösung fällt dieser Körper nach dem Ansäuern als ganz feine, filzige Nadeln aus.

Es wurden folgende Analysen ausgeführt.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1642 g Substanz ergaben 0,3482 g CO_2 und 0,0736 g H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,1828 g Substanz lieferten bei 762 mm Druck und 21 ° 17,4 ccm N.

Schwefelbestimmung.

0,2142 g Substanz gaben 0,2042 g $BaSO_4$.

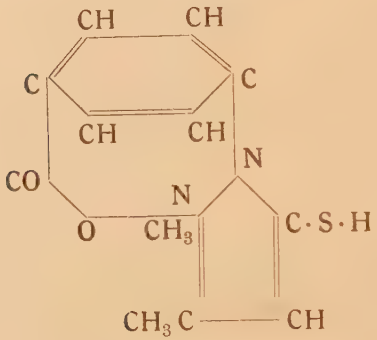
Gefunden:	Berechnet:
C = 57,84 %	58,02 %
H = 5,025 %	4,87 %
N = 11,08 %	11,29 %
S = 13,09 %	12,91 %

Besonders hervorzuheben ist hierbei noch, daß bei dem Erhitzen außer dem Jodmethyl keine Kohlensäure abgespalten wurde, wie sich ja auch das 1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol unzersetzt sublimieren läßt, während z. B. die 1-Phenyl-3-Pyrazolon-4-Carbonsäure, die 1-Phenyl-5-Pyrazolon-4-Carbonsäure,

die 1-Phenyl-5-Pyrazolon-3-Carbonsäure, die 1-Phenyl-3-Pyrazolon-5-Carbonsäure leicht beim Erhitzen Kohlensäure abspalten.

Betainanhydrid der Thiopyrin-1-p-carbonsäure

$C_{12}H_{12}N_2SO_2$.



Diese Verbindung stellt man aus dem Jodmethylat des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols auf folgende Weise dar.

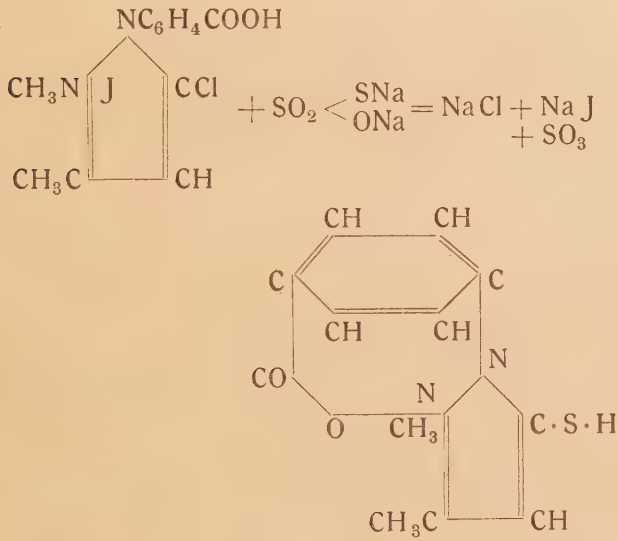
Zu einer Lösung von 3 g Jodmethylat in 9 g Wasser gießt man langsam unter ständigem Umschütteln eine Lösung von 9g Natriumthiosulfat in 5g Wasser. Das Reaktionsgemisch trübt sich sofort und scheidet bei ca. $^1/_4$stündigem Kochen ein dickes, gelbes Öl ab. Nach dem Erkalten, wobei das Öl fest wird, gießt man das Wasser ab, aus dem man durch Eindampfen und Ausziehen mit Chloroform den Rückstand an Betainanhydrid isoliert. Das Öl wird 2—3 Mal mit kaltem Wasser ausgewaschen und schließlich mit Wasser und Tierkohle längere Zeit am Rückflußkühler gekocht.

Aus dem Filtrat kristallisiert nach längerem Stehen in derben Kristallen das Betainanhydrid der Thiopyrin-1-p-carbonsäure aus.

Der chemische Vorgang hierbei ist folgender:

Das Jodmethylat des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols und Natriumthiosulfat setzen sich um unter Bildung von Betainanhydrid, Jodnatrium und Chlornatrium und Bildung von Schwefelsäureanhydrid:

I.



II. $SO_3 + H_2O = H_2SO_4$.

Das bei der Reaktion gebildete SO_3 verbindet sich mit H_2O zu H_2SO_4, die wohl dem Betainanhydrid anhaften bleibt, denn beim erstmaligen Umkristallisieren zeigt die Mutterlauge saure Reaktion, nach öfterem Umkristallisieren ist diese Reaktion verschwunden.

Die erhaltenen Kristalle werden nach wiederholtem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle als schwach gefärbte monokline Tafeln erhalten, die bei 144 ° schmelzen.

Die Verbindung ähnelt sehr der Thiopyrin-carbonsäure, gibt mit Eisenchlorid eine Grünfärbung, mit schwefliger Säure eine Gelbfärbung, mit Ferrocyankalium eine hellgrüne und mit Ferricyankalium eine blaugrüne Färbung. Der Körper ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Chloroform, mäßig löslich in Alkohol, Benzol und Toluol, unlöslich in Äther und Ligroin. Zum Unterschied vom Thiopyrin zeigt dieser Körper neutrale Reaktion und ist in seinen Lösungsmitteln leichter löslich als das Thiopyrin. Durch Auflösen in Natronlauge und Fällen mit Salzsäure wird es in die hochschmelzende Thiopyrin-carbonsäure (Smp. 241 °) übergeführt.

Es wurden folgende Analysen ausgeführt:

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1686 g Substanz ergaben 0,3578 g CO_2 und 0,0758 g H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,1926 g Substanz lieferten bei 760 mm Druck und 22 ° 18,4 ccm N.

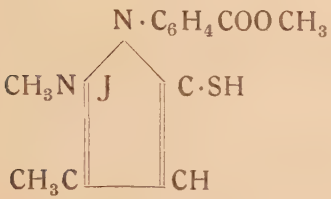
Schwefelbestimmung.

0,2142 g Substanz ergaben 0,2046 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet:
C = 57,88 %	58,02 %
H = 5,04 %	4,87 %
N = 11,05 %	11,28 %
S = 13,12 %	12,91 %

Jodmethylat des Carbonsäuremethylesters des 3-methyl-5-thiopyrazols

$C_{13}H_{15}N_2SO_2J.$



Dieses Jodmethylat wird wie das der Thiopyrincarbonsäure durch direkte Anlagerung dargestellt, und zwar findet diese schneller statt als beim Carboxylphenyl-Thiopyrin.

Auch hier tritt das Jodatom in 2-Stellung zum N und der Alkylrest in 5-Stellung ein.

Nach dem Erkalten fällt man die alkoholische Lösung mit wasserfreiem Äther, wäscht das amorphe Pulver zur Entfernung des überschüssigen Jodmethyls mit Äther aus und kristallisiert es schließlich aus verdünntem Alkohol um.

Man erhält es so als feine Nadeln, die bei 146 ° schmelzen.

Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, sehr schwer löslich in Benzol und Ligroin, unlöslich in Äther.

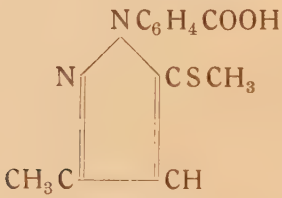
Jodbestimmung.

0,1848 g Substanz ergaben 0,1104 g AgJ.

Gefunden:	Berechnet:
32,33 % J	32,54 % J.

1-p-Carbonsäure-3-methyl-5-thiomethylpyrazol

$C_{12}H_{12}N_2SO_2$.



Unterwirft man obiges Jodmethylat der Destillation, so wird auch bei dieser Verbindung das in 2-Stellung befindliche Jodmethyl abgespalten und der Körper dadurch in sein Isomeres, in das 1-p-Carbonsäure-3-methyl-5-thiomethylpyrazol übergeführt. Die Destillation des fein gepulverten Jodmethylates erfolgte im Vakuum; bereits bei 14 ° begann die Abspaltung des Jodmethyls vor sich zu gehen, und ging dabei der Druck von 19 mm bis auf 40 mm zurück. Bei 80 ° ging der Druck von 19 mm bis auf 62 mm zurück, bei 102 ° war die Abspaltung beendet, und war der Druck wieder der normale von 19 mm. Gegen 190 ° fing der Kolbeninhalt an zu sieden, zwischen 228°—230 ° und

19 mm Druck destillierte die Hauptmenge und bei 240 ° der letzte Anteil eines dicken, fast farblosen Öles über.

Zur weiteren Reinigung wurde das Destillat einer nochmaligen Vakuumdestillation unterworfen, wobei bei 230 ° und 16 mm Druck ein dickes, farbloses Öl überging, das erst nach mehrstündigem Stehen erstarrte, während die Pseudoverbindung des Carboxylphenyl-Thiopyrins sofort erstarrte. Der Schmelzpunkt des Destillates lag bei 62 °; nach wiederholtem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol wurden derbe Kristalle erhalten, die bei 71 ° schmolzen.

Die Verbindung löst sich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform, Ligroin und Toluol, in Wasser dagegen ist sie so gut wie unlöslich, leicht löslich in Natronlauge.

Aus der heißen, verdünnten alkalischen Lösung fällt dann die 1-p-Carbonsäure-3-methyl-5-thiomethylpyrazol nach dem Zusatz von verdünnter Salzsäure als feine Nadeln aus.

Es wurden folgende Analysen ausgeführt:

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1814 g Substanz gaben 0,3842 g CO_2 und 0,0815 g H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,1856 g Substanz lieferten bei 22 ° und 759 mm Druck 17,8 ccm N.

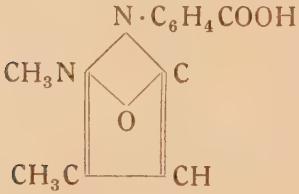
Schwefelbestimmung.

0,2344 g Substanz ergaben 0,2138 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet:
C = 57,76 %	58,02 %
H = 5,036 %	4,87 %
N = 11,08 %	11,29 %
S = 12,52 %	12,91 %

Antipyrin-1-p-carbonsäure

$C_{12}H_{12}N_2O_3$.



Von großem Interesse war es zu untersuchen, ob auch das Jodmethylat des Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols durch Behandeln mit feuchtem Silberoxyd in ein Antipyrin übergeführt werden könnte, welches im Phenylreste die Carboxylgruppe führte.

Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche ergaben ein positives Resultat. Zur Darstellung erwärmt man eine wässrige Lösung des Jodmethylates vom Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol mit einem großen Überschuß von frisch bereitetem, feuchtem Silberoxyd unter Umschütteln auf dem Wasserbade, filtriert vom ausgeschiedenen Jodsilber ab und engt die Lösung etwas ein. Alsdann befreit man die Lösung vom überschüssigen Silber durch Einleiten von Schwefelwasserstoff, filtriert vom ausgeschiedenen Ag_2S ab und dampft die Lösung zur Trockne ein. Der Rück-

stand erwies sich als sehr hygroskopisch, denn es hatte sich auch hier neben dem Carboxylphenyl-Antipyrin das Chlormethylat des 1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols gebildet, indem ein Teil der Ammoniumhydroxydverbindungen sich mit der abgespaltenen Salzsäure umgesetzt hatte. Denn die wässrige Lösung ließ, bis auf ein Minimum eingedampft, keinen Niederschlag fallen, sobald aber der scharf getrocknete Rückstand mit kaltem Wasser behandelt wurde, blieb ein Teil vollkommen ungelöst zurück. Offenbar ist also die Hydroxydverbindung der Carbonsäure in Wasser leicht löslich, und nach der Umlagerung ist die entstandene Antipyrincarbonsäure in Wasser schwer löslich. Das gebildete Chlormethylat war mit ziemlicher Sicherheit an der hygroskopischen Eigenschaft des scharf getrockneten Rückstandes zu erkennen und wurde durch öfteres Behandeln mit feuchtem Silberoxyd in ein halogenfreies Produkt übergeführt. Aus heißem Wasser und unter Zusatz von Tierkohle wurde das Carboxylphenyl-Antipyrin in weißen Schüppchen erhalten, die vollkommen halogenfrei waren und die charakteristischen Reaktionen des Antipyrins gaben; so wird eine wässrige Lösung durch Eisenchlorid rotviolett, mit salpetriger Säure charakteristisch grün gefärbt, mit letzterer Säure gibt sie auch eine schön grün gefärbte Isonitrosoverbindung. Der Schmelzpunkt liegt bei 260 °. Sonst stimmte es mit der von S u d e n d o r f dargestellten Antipyrin-Bz-carbonsäure überein, die ja bei 264 ° schmelzen soll. Der Körper ist in Wasser, Alkohol und Chloroform löslich, in Ligroin

sehr schwer und in Äther und Toluol vollkommen unlöslich. Die Analysen führten zu folgenden Resultaten:

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1968 g Substanz gaben 0,4461 g CO_2 und 0,095 g H_2O.

Stickstoffbestimmung.

0,1824 g Substanz lieferten bei 752 mm Druck und 19 ° 19,2 ccm N.

Gefunden:	Berechnet:
C = 61,82 %	62,039 %
H = 5,411 %	5,209 %
N = 12,18 %	12,07 %

Silbersalz der Antipyrin-1-p-carbonsäure

$C_{12}H_{11}N_2O_3Ag$.

Dieses Salz wird erhalten durch Hinzufügen der berechneten Menge einer Lösung von salpetersaurem Silber zu einer ammoniakalischen Lösung des Carboxylphenyl-Antipyrins. Da keine Fällung eintrat, wurde die Lösung im Exsikkator über Schwefelsäure eingeengt, bis alles Ammoniak von der Schwefelsäure aufgenommen war. Dieses hatte die Fällung verhindert, da das Silbersalz in ihm löslich war (dieselbe Beobachtung machte auch Käding beim Silbersalz des 1-o-Carboxylphenyl-3-methyl-4-brompyrazols). Durch wiederholtes Umkristallisieren des Rückstandes aus Wasser erhält man das Silbersalz als Blättchen, die sich bei Licht bald grau färben und zersetzen. Die Verbindung zersetzt

sich bei 246 °, ist löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol, Äther, Chloroform.

Silberbestimmung.

0,1926 g Substanz gaben nach dem Glühen 0,0609 g Ag.

Gefunden:	Berechnet:
31,65 % Ag	31,83 % Ag.

Vorliegende Arbeit habe ich auf Anregung von Herrn Professor Dr. Michaelis im chemischen Universitätslaboratorium ausgeführt.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Michaelis für die vielfachen Anregungen, Ratschläge und Unterstützungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Rostock, 11. Juli 1912.

Lebenslauf.

Ich, Erich Hermann Victor Friedrichs, evang. Religion, bin am 15. August 1883 zu Berlin als Sohn des Gärtnereibesitzers H. Friedrichs und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Poy, geboren. Nach Besuch des Luisenstädtischen Gymnasiums zu Berlin und einer vierjährigen pharmazeutischen Ausbildungszeit studierte ich zuerst in Berlin vom W.-S. 1905 bis S.-S. 1906 Pharmazie und in Rostock vom W.-S. 1906 bis S.-S. 1911 zunächst Pharmazie und nach der im Dezember 1907 mit sehr gut bestandenen pharmazeutischen Staatsprüfung Naturwissenschaften, insbesondere Chemie. Während des S.-S. 1908 leistete ich beim Großh. Meckl. Füsilier-Regt. Kaiser Wilhelm, Rostock, mein erstes Diensthalbjahr ab. Im Juni 1909 bestand ich die Schlußprüfung des Chemiker-Verbandexamens und am 11. Mai 1912 die Hauptprüfung als Nahrungsmittel-Chemiker. Am 9. Juli promovierte ich.

Rostock, 11. Juli 1912.

Victor Friedrichs.